

Das Hämoglobin A<sub>1c</sub> bei pulmonalarterieller Hypertonie – ein Marker mit prognostischer  
Relevanz?

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Michael Jörg Belly  
aus Rastatt

Gießen, im Jahr 2020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II,  
unter der Leitung von Prof. Dr. Werner Seeger,  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. med. Frank Reichenberger

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Schäffler

Tag der Disputation: 07.07.2020

## Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der JustusLiebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	1
1.1 Pulmonale Hypertonie.....	1
1.1.1 Krankheitsdefinition und Erklärung wichtiger Begrifflichkeiten .....	1
1.1.2 Geschichte .....	1
1.1.3 Symptome.....	2
1.1.4 Klinische Zeichen.....	2
1.1.5 Diagnostischer Algorithmus.....	2
1.1.6 Klassifikation und Epidemiologie .....	5
1.1.7 Therapie .....	7
1.1.8 Verlaufskontrollen.....	15
1.1.9 Pulmonale Zirkulation und Glukosestoffwechselstörungen .....	15
1.1.10 PAH aus der Perspektive des Stoffwechsels betrachtet .....	17
1.2 Fragestellung .....	19
2 Methodik .....	20
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Statistik.....	21
3 Ergebnisse .....	23
3.1 Charakteristika der PAH-Patienten .....	23
3.2 Baseline-Daten der PAH-Patienten (Gesamtgruppe zweigeteilt) .....	23
3.3 Baseline-Daten der PAH-Patienten (Gesamtgruppe viergeteilt).....	25
3.4 Korrelationen zwischen HbA1c-Wert und weiteren untersuchten Variablen .....	27
3.5 Überlebensraten und das Überleben beeinflussende Faktoren.....	27
3.6 Therapiedauer unter Monotherapie .....	32
4 Diskussion .....	34
5 Literaturverzeichnis.....	40
6 Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge).....	53
7 Abbildungsverzeichnis .....	57
8 Tabellenverzeichnis.....	58
9 Anhang / Zusammenfassung deutsch und englisch.....	59
9.1 Eigene Publikation zum Promotionsthema .....	59
9.2 Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.....	60
10 Danksagung .....	61
11 Lebenslauf .....	62

# 1 Einleitung

## 1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine multifaktoriell bedingte, chronische Erkrankung der pulmonalen Zirkulation. Kennzeichnend für die Erkrankung ist ein struktureller Umbau (das sogenannte „Remodeling“) der Lungengefäße in allen Wandschichten, das heißt Intima, Media und Adventitia mit nachfolgender Dysfunktion des Endothels, Gefäßengstellung und Thrombosierung. Diese Umbauprozesse im kleinen Körperkreislauf bedingen letztlich eine fortschreitende Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens.

### 1.1.1 Krankheitsdefinition und Erklärung wichtiger Begrifflichkeiten

Der normale mittlere Pulmonalarteriendruck (mPAP) beträgt gemäß Studienergebnissen  $14 \pm 3$  mmHg (bzw. maximal 20 mmHg)<sup>1,2</sup>. Pulmonale Hypertonie (PH) ist der Überbegriff für die Gesamtheit aller im Folgenden besprochenen Krankheitsentitäten, die unter Ruhebedingungen einen via Rechtsherzkatheteruntersuchung bestimmten mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP) von 20 mmHg oder mehr gemein haben. Die therapeutische Bedeutung von Drücken im Bereich zwischen 21 und 24 mmHg ist noch nicht abschließend geklärt. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf eine Untergruppe der PH, die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), bei der neben einem mPAP von  $\geq 25$  mmHg, ein pulmonalarterieller Wedge-Druck (PAWP) von  $\leq 15$  mmHg und ein pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) von mehr als 3 Wood-Einheiten (entsprechend 160-240 dyn/s/cm<sup>5</sup>) vorliegt und andere PH-Formen (z.B. infolge von Lungenerkrankungen oder Herzerkrankungen) ausgeschlossen sein müssen.

### 1.1.2 Geschichte

Nach ersten Krankheitsbeschreibungen im 19. Jahrhundert wurde zur Mitte des vergangenen Jahrhunderts die erste klinische/hämodynamische Studie zur primären pulmonalen Hypertonie veröffentlicht<sup>3</sup>. Primäre pulmonale Hypertonie (PPH) war die damals übliche Bezeichnung für die idiopathische Form des Lungenhochdruckes (in Abgrenzung zur sogenannten sekundären Form der pulmonalen Hypertonie mit nachvollziehbarer Kausalkette). Nachdem bereits 1960 in Genf ein Weltkongress zum chronischen Cor pulmonale stattgefunden hatte, dauerte es nur noch wenige Jahre bis

die pulmonale Hypertonie, nach Bekanntwerden einer Krankheitshäufung infolge Appetitzüglereinnahme, erstmalig im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses stand<sup>4</sup>. Alle zum damaligen Zeitpunkt vorliegenden Krankheitserkenntnisse wurden im selben Jahr bei der 1. PPH-Weltkonferenz in Genf zusammengetragen. Im Bericht zum Kongress wurden hämodynamische Grenzwerte für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie in Ruhe ( $> 25$  mmHg) und unter Belastung ( $> 30$  mmHg) festgelegt. Die Klassifikation der PH in fünf Gruppen besteht seit der PPH-Weltkonferenz in Evian im Jahre 1998. Der letzte Weltkongress zur pulmonalen Hypertonie fand im Frühjahr 2018 in Nizza, Frankreich, statt<sup>5</sup>. Ferner existiert seit 2015 erstmals eine von den europäischen Gesellschaften für Kardiologie und Pneumologie (ESC/ERS) gemeinsam publizierte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung pulmonaler Hypertonie<sup>6</sup> und seit Mitte des Jahres 2018 ein Update zu den Empfehlungen der sogenannten Kölner Konsensus-Konferenz, die die europäische Leitlinie auf die Gegebenheiten in Deutschland anpasst<sup>7</sup>.

### 1.1.3 Symptome

Oft vergehen Monate und Jahre vom erstmaligen Auftreten der (unspezifischen) Symptome bis zur definitiven Diagnosestellung und Therapieinitiation. Leitsymptom der Erkrankung ist eine kardiopulmonale Leistungseinschränkung, nur in fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommen Ruhebeschwerden hinzu. Die Patienten klagen über Luftnot, Schwäche, Allgemeinzustandsverschlechterung, Müdigkeit, pectanginöse Beschwerden, Appetitlosigkeit, Kreislaufdysregulationen, Palpitationen, unproduktiven Husten oder Hämoptysen.

### 1.1.4 Klinische Zeichen

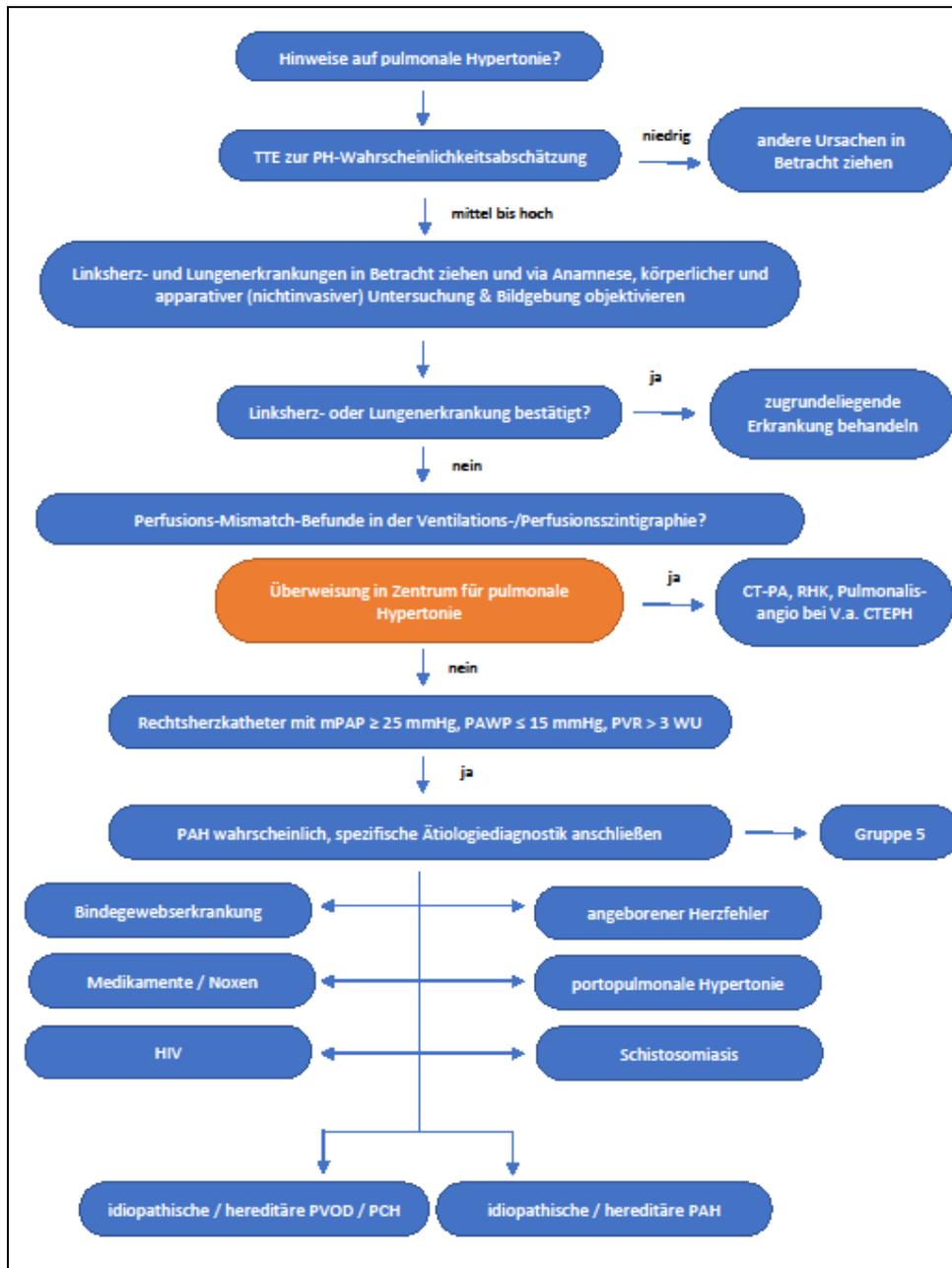
Zu den klinischen Zeichen der pulmonalen Hypertonie gehören Zyanose, Zeichen der Rechtsherzbelastung in der Elektro- und Echokardiographie, periphere Ödeme, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger, Herzgeräusche im Sinne einer Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz, eine eingeschränkte Diffusions- und reduzierte Sauerstoffaufnahmekapazität der Lunge, Hepatomegalie und Halsvenenstauung.

### 1.1.5 Diagnostischer Algorithmus

Bestehen bei einem Patienten obige Symptome und / oder klinische Zeichen, so existiert ein Bündel an nichtinvasiven diagnostischen Verfahren, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lungenhochdruckes genauer vorhersehen lassen (Lungenfunktionsanalyse, körperliche Untersuchung, Röntgenbild des Thorax,

Auskultation, Echokardiographie, Elektrokardiographie, Spiroergometrie, Computertomographie, Ventilations-/Perfusionsszintigraphie). In Abhängigkeit von Patientenwunsch, klinischer Dringlichkeit und Vortestwahrscheinlichkeit erfolgt zum Ende des Workups die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Ausschluß oder Nachweis der Diagnose pulmonale Hypertonie.

ABBILDUNG 1. Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie. Übersetzt und modifiziert nach ERC/ERS 2015<sup>6</sup>.



Abkürzungen: PH = pulmonale Hypertonie; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; CT-PA = kontrastmittelunterstützte Computertomographie (des Thorax zur Darstellung der Pulmonalarterien); PAH = pulmonalarterielle Hypertonie; mPAP = mittlerer pulmonalarterieller Druck; PCH = pulmonalkapilläre Hämangiomatose; PVOD = pulmonale veno-okklusive Erkrankung; PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck; PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand; WU = Wood units; TTE = transthorakale Echokardiographie; RHK = Rechtsherzkatheter; HIV = humanes Immundefizienzvirus.

### 1.1.6 Klassifikation und Epidemiologie

Unter Berücksichtigung von Klinik, Hämodynamik, pathologischem Befund und gewähltem Behandlungsansatz erfolgt die Klassifikation der PH in fünf Gruppen. In den Gruppen 1 (pulmonalarterielle Hypertonie), 3 (pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen) und 4 (pulmonale Hypertonie durch chronische, thrombembolische Verlegung der Lungengefäße) finden sich Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (mPAP  $\geq$  25 mmHg, PAWP von  $\leq$  15 mmHg) während in Gruppe 2 (pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung) eine postkapilläre Form (mPAP  $\geq$  25 mmHg, PAWP  $>$  15 mmHg) vorliegt. Patienten mit unklaren oder multifaktoriellen Pathomechanismen werden in Gruppe 5 klassifiziert. Hier sind sowohl prä- als auch postkapilläre Krankheitsformen diagnostizierbar. Die folgende Übersicht gibt die aktuell gültige Klassifikation der ESC/ERS-Leitlinie auf der Basis der 2004 publizierte Version von Simonneau und Kollegen wieder<sup>6,8</sup>.

#### *1. Pulmonale arterielle Hypertonie*

- 1.1 idiopathisch
- 1.2 familiär / erblich bedingt
  - BMPR2-Mutation
  - andere Mutationen
- 1.3 bedingt durch Medikamente / Noxen
- 1.4 assoziiert mit:
  - Kollagenosen
  - HIV-Infektion
  - portaler Hypertension
  - angeborenen Herzerkrankungen
  - Schistosomiasis

#### *1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose*

- 1'.1 idiopathisch
- 1'.2 familiär / erblich bedingt
  - EIF2AK4-Mutation
  - andere Mutationen
- 1'.3 bedingt durch Medikamente / Noxen / Strahlung
- 1'.4 assoziiert mit:
  - Kollagenosen
  - HIV-Infektion

## *1'. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen*

## *2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen*

- 2.1 systolische Linksherzinsuffizienz
- 2.2 diastolische Linksherzinsuffizienz
- 2.3 Herzklappenerkrankungen
- 2.4 Angeborene / erworbene Einfluß/Ausflußtraktverengungen des linken Ventrikels und angeborene Kardiomyopathien
- 2.5 Angeborene / erworbene Pulmonalvenenstenose

## *3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie*

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit kombiniert restriktiv-obstruktiven Ventilationsstörungen
- 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilation
- 3.6 Dauerhafter Aufenthalt in großen Höhen
- 3.7 Angeborene Lungenerkrankungen

## *4. Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterienverlegungen*

- 4.1 Chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2 Andere Pulmonalarterienverlegungen
  - Angiosarkom
  - andere intravaskuläre Tumore
  - Arteriitis
  - Angeborene Pulmonalarterienstenose
  - Parasiten

## *5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Pathomechanismus*

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronisch-hämolytische Anämie, myeloproliferative Störungen, Splenektomie
- 5.2 Systemerkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose
- 5.3 Stoffwechselerkrankungen: Glykogenspeichererkrankungen, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen

5.4 Sonstige: pulmonale tumor-thrombotische Mikroangiopathien, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz (mit/ohne Nierenersatzverfahren), segmentale pulmonale Hypertonie

Nach Diagnosestellung und Klassifikation der PAH durch ein PH-Zentrum und vor pulmonalvasoaktivem Therapiebeginn erfolgt die Zuteilung zu einem Erkrankungstypus. PAH-Patienten jüngeren Lebensalters ohne relevante kardiopulmonale Komorbiditäten werden hierbei als „typisch“ und ältere PAH-Patienten mit relevanten kardiopulmonalen Komorbiditäten als „atypisch“ eingeordnet. Wie später noch ausgeführt wird, hat diese Zuteilung Einfluß auf den Modus und Umfang der spezifischen medikamentösen Therapie.

### 1.1.7 Therapie

#### 1.1.7.1 Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (Gruppe 1)

Zur Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie existieren international gültige Leitlinien. Über die letzten 20 Jahre haben sich die möglichen Therapieansätze hierbei fortgesetzt weiterentwickelt, sowohl hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Evidenz als auch in der Komplexität der Anwendung der vorhandenen Leitlinien<sup>6,9-11</sup>.

Grundsätzlich soll die Therapie der pulmonalen Hypertonie als sogenannte orphan disease (= seltene Erkrankung) in einem Expertenzentrum erfolgen.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen können in basistherapeutische Ansätze, spezifische pulmonalvasoaktive Substanzklassen, interventionelle oder operative Verfahren und experimentelle Therapieansätze unterteilt und chronologisch in mehrere Hauptschritte unterteilt werden<sup>6,12</sup>:

- Zuweisung zu Expertenzentren und Spezialambulanzen und Vasoreagibilitätstestung zur Evaluation einer Therapie mit Kalziumantagonisten
- Beginn einer hochdosierten CCB-Therapie bei Patienten mit positiver Vasoreagibilitätstestung (im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung) bzw. einer pulmonalvasoaktiven Mono- oder Kombinationstherapie bei PAH-Patienten mit negativer Vasoreagibilitätstestung

- Aspekte der Basistherapie (körperliche Aktivität und Rehabilitation unter Aufsicht, Maßnahmen der Empfängnisverhütung, postmenopausale Hormontherapie, Vorgehen bei elektiven Interventionen / Operationen, Infektionsprävention, psychosoziale Unterstützungsangebote, Therapieadhärenz, genetische Beratung, Reiseempfehlungen)
- supportive Therapie (orale Antikoagulation, Diuretika, Sauerstoff, Digitalispräparate)
- Reevaluation der Therapieansprache und Entscheid über den Ausbau der pulmonalvasoaktiven Therapie bzw. Listung zur Lungentransplantation.

### Basistherapie

*Grunderkrankung:* eine optimierte Behandlung der Grundkrankheit steht bei einigen Formen der PH (PAH assoziiert mit Kollagenosen oder HIV-Infektion, portopulmonale Hypertonie, PH bei Lungenerkrankungen – um nur einige zu nennen) ganz zu Beginn der Patientenversorgung und kann verlaufsbestimmend sein. *Diuretika:* aus klinischen Erwägungen heraus werden Diuretika zur Volumenentlastung bei allen PH-Patienten mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung (Ödeme, Pleura- oder Perikardergüsse) regelmäßig und erfolgreich (trotz Fehlens randomisiert-kontrollierter Studien) eingesetzt. *Orale Antikoagulation:* bei idiopathischer und familiärer pulmonalarterieller Hypertonie und einigen weiteren Formen aus der Klasse 1 wird zur Vermeidung von In-situ-Thrombosierungen eine niedrig dosierte orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) empfohlen. *Langzeitsauerstofftherapie:* bei arteriellen Sauerstoffpartialdrücken kleiner als 60 mmHg sollte eine Langzeitsauerstofftherapie durchgeführt werden. *Lebensstil und Vorsorge:* wegen des möglichen Exazerbationsrisikos durch das Auslösen einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion wird von Aufhalten in Höhen über 1500 Metern über dem Meeresspiegel und mehrstündigen Flugreisen in großer Höhe ohne Sauerstoffunterstützung abgeraten, wenngleich für diese Empfehlung keine klare Evidenz besteht. Weiterhin wird auf regelmäßige Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza, eine frühzeitige antibiotische Therapie von Infekten und (wegen der hohen Letalitätsrate im Falle einer Schwangerschaft) auf eine sichere Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter hingewiesen.

## Spezifische pulmonalvasoaktive Therapie

### Kalziumantagonisten (CCB)

Die Wirkung von Kalziumantagonisten basiert auf der Hemmung des Kalziumeinstroms in die Zelle und einer daraus resultierenden Gefäßdilatation. Obwohl nicht für die PAH zugelassen, wurden CCB in der Vergangenheit in Ermangelung anderer Therapiekonzepte breit eingesetzt. Heutzutage sind sie nur noch nach klarer Indikationsstellung empfohlen: Patienten, die im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung nach Verabreichung eines kurzwirksamen Vasodilatans (Inhalation von 20-40 ppm Stickstoffmonoxid oder 2,5-5 µg Iloprost) mit einem Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldrucks um  $\geq 10$  mmHg auf einen Absolutwert unter 40 mmHg reagieren – bei normalem oder verbessertem Herzzeitvolumen<sup>13</sup>. Sind diese Kriterien erfüllt, schließt sich eine langfristige, einschleichend begonnene und je nach Verträglichkeit möglichst hochdosierte Therapie mit Diltiazem oder Amlodipin an. Patienten, die die oben genannten diagnostischen Kriterien zur Indikationsstellung erfüllt haben, profitieren erheblich von einem Therapiebeginn – in allen anderen Fällen können CCB zu einem deletären Verlauf beitragen. Nach aktueller Datenlage profitieren langfristig sehr wahrscheinlich nur Patienten mit idiopathischer / hereditärer PAH (IPAH / HPAH) oder medikamentenassoziierter PAH nach Einnahme von Appetitzüglern. Verapamil wird wegen seines anderen Wirkansatzes nicht empfohlen.

### Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase

Stickstoffmonoxid induziert seine Wirkung als potenter endogener Vasodilatator über die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und nachfolgenden Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). In den Lungengefäßen erfolgt der Abbau des cGMP selektiv über die Phosphodiesterase-5.

Ihre Hemmung führt demzufolge zur pulmonalen Vasodilatation. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil sind Vertreter der Gruppe der PDE-5-Inhibitoren. Zugelassen für PAH-Patienten der NYHA-Stadien II bis IV führt Sildenafil zu einer signifikant verbesserten pulmonalen Hämodynamik, NYHA-Klasse und Leistungsfähigkeit<sup>14</sup>. Eine mögliche Überlegenheit von Sildenafil gegenüber Tadalafil könnte neben der vielgestaltigeren Darreichungsform (Sildenafil ist auch in Tropfenform zur oralen Einnahme und als intravenöse Formulierung zur parenteralen Applikation verfügbar) in der zusätzlichen Inhibition von PDE<sub>1</sub> liegen<sup>15</sup>. Die PDE<sub>1</sub> spielt eine pathogenetisch wichtige Rolle in der Proliferation von Gefäßmuskelzellen<sup>16</sup>. Ebenfalls günstige Effekte auf Leistungsfähigkeit,

Hämodynamik und Outcomeparameter zeigen konnte Vardenafil<sup>17</sup>.

Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, konnte in einer randomisiert-kontrollierten Studie an 443 Patienten seine positiven Wirkungen auf die Gehstrecke, den pulmonalvaskulären Widerstand und NT-pro BNP-Spiegel von PAH-Patienten nachweisen<sup>18,19</sup>.

Eine Kombinationstherapie von Riociguat mit einem PDE-5-Inhibitor ist -wegen verstärkter unerwünschter Arzneimittelwirkungen ohne signifikanten Zusatznutzen- kontraindiziert<sup>20</sup>.

### Endothelinrezeptorantagonisten (ERA)

Endothelin ist ein sehr potenter Vasokonstriktor<sup>21</sup>, wirkt proinflammatorisch und proliferativ und ist an der Hypertrophie von Kardiomyozyten und glatten Gefäßmuskelzellen beteiligt<sup>22,23</sup>. Aus der Gruppe der Endotheline ist Endothelin-1 das klinisch relevanteste Peptid. Bei PAH-Patienten konnten erhöhte Endothelin-1-Plasmaspiegel nachgewiesen werden<sup>24</sup>. Zur therapeutischen Blockade der nachteiligen Endothelin-1-Wirkungen an den unterschiedlichen Endothelinrezeptorsubtypen (ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub> – beide pulmonal vasokonstringierend, ET<sub>B</sub> daneben *zusätzlich* mit vasodilatativer Wirkkomponente) stehen heutzutage drei zugelassene Endothelinrezeptorantagonisten in Tablettenform zur Verfügung.

Bosentan als dualer ET<sub>A</sub>- und ET<sub>B</sub>-Rezeptorantagonist, sowie der selektive ET<sub>A</sub>-Antagonist Ambrisentan konnten ihre Wirksamkeit über eine Verbesserung hämodynamischer und klinischer Parameter in verschiedenen randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studien nachweisen. Macitentan, ebenfalls ein dualer Endothelinrezeptorantagonist, belegte seine Effektivität in einer Studie mit 742 Patienten durch die signifikante Reduktion von Morbidität und Mortalität und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit von PAH-Patienten<sup>25</sup>.

### Prostanoide

Seit vielen Jahren angewandt ist die Verabreichung von Prostazyklin, einem Prostaglandinabkömmling mit starkem pulmonalvasodilatativem Effekt und antiaggregatorischer Wirkung auf Thrombozyten<sup>26,27</sup>.

Es wird als Epoprostenol seit 1984 als Dauerinfusion eingesetzt<sup>28</sup>. Bedingt durch seine

kurze Halbwertszeit musste es kontinuierlich intravenös verabreicht werden. Die positive Wirkung von intravenösem Epoprostenol in Bezug auf die pulmonale Hämodynamik (signifikante Reduktion von mittlerem Pulmonalarteriendruck und pulmonalvaskulärem Widerstand), das klinische Beschwerdebild und die Prognose von PAH-Patienten konnte seitdem in vielen klinischen Studien belegt werden<sup>29,30</sup> – allerdings auch die mit dieser invasiven, katheterassoziierten Therapie verbundenen Risiken und Komplikationen (Infektionen und Thrombosen des zentralvenösen Dauerkatheters, Gefahr einer kardialen Dekompensation bei Katheterdislokation oder Pumpenfehlfunktionen). Länger wirksame Prostanoid- und andere Applikationswege konnten diese Gefahren verringern<sup>31,32</sup>.

So ist Iloprost ein stabiles Prostazyklinanalogon mit einer Wirkdauer von bis zu 90 Minuten, welches inhalativ verabreicht werden kann<sup>33</sup>. Eine Inhalationstherapie mit Iloprost verbindet die Vorteile einer organspezifischen Prostanoidgabe mit einer nichtinvasiven Darreichung. Typische systemische Nebenwirkungen, darunter vor allem systemische Hypotonie, Kopfschmerzen, Flush, Knochenschmerzen und Diarrhoe können auf diese Weise reduziert werden<sup>34</sup>. Neben der pulmonalen Gefäßweitstellung führt Iloprost auch zu einer verbesserten Anpassung von Ventilation und Perfusion und klinisch zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit und Minderung von Dyspnoe bei PAH-Patienten unterschiedlicher Genese<sup>33</sup>.

Treprostinil ist ein weiteres Prostanoid mit einer noch längeren Wirkdauer von bis zu 3 Stunden und teilweiser Depotbildung im Lungengewebe<sup>35</sup>. Seine positiven Wirkungen auf die Hämodynamik, die Symptomlast und die Ausdauer von PAH-Patienten konnten in einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) nachgewiesen werden<sup>36</sup>. Neben der in dieser Untersuchung verwendeten subcutanen Applikation (via Mikroinfusionspumpe und kleinem Katheterschlauch mit Ende im subcutanen Fettgewebe) kann Treprostinil auch intravenös dauerinfundiert (die placebo-kontrollierte Studie hierzu wurde aber wegen Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen<sup>37</sup>), inhaliert und oral verabreicht werden. Während sich bei der Inhalation von Treprostinil zusätzlich zu einer Basistherapie mit Sildenafil oder Bosentan signifikante Verbesserungen von Gehstrecke, NT-pro BNP-Spiegel und Lebensqualität nachweisen ließen<sup>38</sup>, blieb die orale Formulierung in zwei Untersuchungen ohne Effektivitätsnachweis<sup>39,40</sup>. Seit einigen Jahren besteht ferner die Option zur intravenösen Dauergabe von Treprostinil via einer im Körper implantierten Infusionspumpe mit Medikamentenreservoir (Wiederbefüllung des Reservoirs je nach Dosis / Flußrate im Abstand von Tagen / Wochen mittels speziellem Punktions-/Wiederbefüllungsbesteck - analog zur Vorgehensweise bei

Punktionen eines implantierten Portsystemes).

Mit Selexipag steht seit einigen Jahren nunmehr auch ein orales Prostanoidanalogon zur Verfügung. In zwei randomisiert-kontrollierten Studien konnte eine signifikante Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes, des Auftretens eines kombinierten Morbiditäts-Mortalitäts-Endpunktes, des Krankheitsprogresses mit krankheitsprogressbedingter Notwendigkeit zur Langzeitsauerstoffverordnung, Atrioseptostomie, Lungentransplantation oder zum Beginn einer parenteralen Prostanoidtherapie gezeigt werden<sup>41,42</sup>.

### Experimentelle Substanzen und Strategien

Trotz aller erfolgten Fortschritte in der Behandlung von PAH-Patienten gilt die Erkrankung auch weiterhin als nicht heilbar - die Lebensqualität ist hierbei oft sehr eingeschränkt und die Langzeitprognose für das Überleben schlecht.

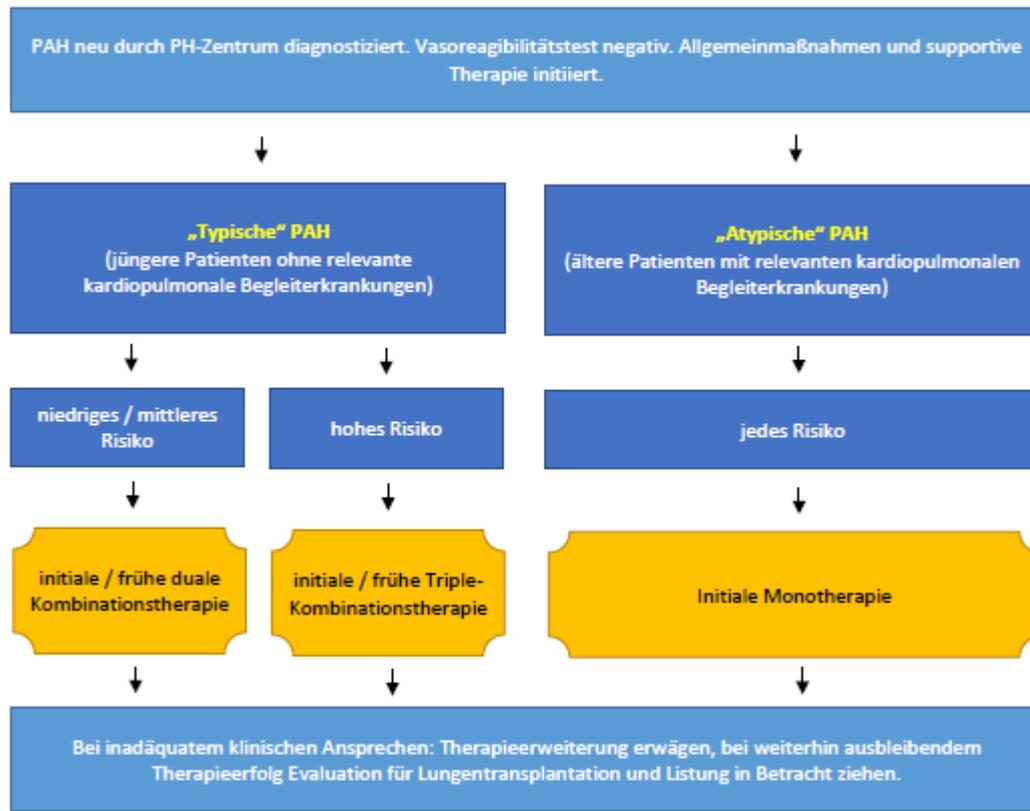
Neben den bereits bekannten und gut studierten Signalwegen wurden und werden gegenwärtig weitere potentiell wirksame Substanzen (u.a. Tyrosinkinaseinhibitoren, mTOR-Inhibitoren), gentherapeutische und stammzelltherapeutische Ansätze adressiert.

Bei fortschreitendem Krankheitsprogress -trotz intensiver medikamentöser Kombinationstherapie beziehungsweise im Endstadium der Erkrankung- stehen eine Lungentransplantation<sup>43</sup>, eine atriale Ballon-Septostomie<sup>44-46</sup> oder die Anlage eines Potts-Shunts<sup>47,48</sup> (Anastomose zwischen der Arteria pulmonalis sinistra und der Aorta descendens thoracalis) als operative Verfahren zur Verfügung. Die beiden letztgenannten Verfahren können durch eine pulmonale Druckentlastung zu einer vorübergehenden Symptombesserung via Schaffung eines Rechts-Links-Shunts beitragen<sup>49</sup>.

### Therapiealgorithmus

Je nach Erkrankungstypus („typisch“ versus „atypisch“) findet ein risikoadjustierter Therapiealgorithmus Anwendung (Abbildung 2).

ABBILDUNG 2. Empfehlungen zur risiko- und krankheitstypusadjustierten Therapie bei pulmonalerterieller Hypertonie (Gruppe 1)<sup>6,7</sup>.



Patienten mit niedrigem / mittlerem Risiko entsprechen den NYHA-Klassen I-III, jene mit hohem Risiko entsprechen der NYHA-Klasse IV. Einige PAH-Patienten mit Beschwerden der NYHA-Klasse III können unter Umständen auch der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet werden.

#### 1.1.7.2 Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (Gruppe 2)

Das Grundprinzip in der Behandlung dieser Patientengruppe liegt in der möglichst optimalen medikamentösen, interventionellen oder operativen Behandlung der pulmonalen Hypertonie ursächlich zugrundeliegenden Herz(klappen)erkrankung<sup>50-52</sup>.

Daneben haben kleinere Kurzzeituntersuchungen ferner immer wieder auch den möglichen Nutzen einer pulmonalspezifischen Therapie über Verbesserungen der Symptomlast, Hämodynamik und Belastbarkeit nahegelegt<sup>51,53</sup>. Wenngleich in dieser Hinsicht mittlerweile viele Versuche unternommen wurden, PAH-spezifische Substanzen auch innerhalb dieser Lungenhochdrucksentität zu etablieren, so blieben die Studien bis dato allesamt negativ<sup>51,54</sup>. Basis der Versorgung dieser Lungenhochdruckform bleibt bis zum heutigen Tage die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache: die Erkrankung

des linken Herzens.

#### 1.1.7.3 Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankung u/o Hypoxämie (Klasse 3)

Für pulmonale Hypertonie infolge einer Lungenerkrankung und / oder Hypoxämie existiert nach wie vor keine pulmonalspezifische Pharmakotherapie. Keine der bislang durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien konnten einen Nutzen für die Patienten nachweisen<sup>55-60</sup>. Das Fundament bildet die bestmögliche Behandlung der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, gegebenenfalls auch unter Einsatz einer Langzeitsauerstoffversorgung. In Einzelfällen (bei denen sich das fortgeschrittene Ausmaß des Lungenhochdruckes nicht vollständig mit der Lungenerkrankung erklären lässt) und unter bestimmten, in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zu bestimmenden Voraussetzungen ist jedoch ein pulmonalvasoaktiver Therapieversuch mit regelmäßigen nachgeschalteten Verlaufskontrollen statthaft<sup>6,7</sup>.

#### 1.1.7.4 Therapie der pulmonalen Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (Gruppe 4)

##### Operation

Die einzige kurative Therapieoption besteht in der chirurgischen Entfernung des thrombembolischen Materials in der pulmonalen Strombahn in tiefer Hypothermie und mit kurzzeitigem Herz-Kreislauf-Stillstand (pulmonale Endarteriektomie, PEA). Die Mehrzahl der Patienten profitiert von dieser Operation erheblich<sup>61-63</sup>.

##### Pharmakotherapie

Bei technischer Inoperabilität, residueller oder rekurrenter pulmonaler Hypertonie nach PEA (post-PEA PH) verbleibt neben der Basistherapie (Sauerstoff, orale Antikoagulation, Diuretika) ferner die Möglichkeit eines pulmonalvasoaktiven Therapiebeginnes mit Riociguat. Der lösliche Guanylatzyklasestimulator Riociguat verbessert statistisch und klinisch signifikant die körperliche Belastbarkeit und senkt den pulmonalvaskulären Widerstand von CTEPH-Patienten, wie in einer 2013 publizierten RCT von Ghofrani und Kollegen gezeigt werden konnte<sup>18</sup>.

##### Intervention

Anfang des neuen Jahrtausends wurde eine kleine Serie von 18 Patienten mit inoperabler CTEPH publiziert, die einer Ballondilatation der betroffenen Pulmonalarterien zugeführt wurden<sup>64</sup>. Nach sorgfältiger Patientenselektion, durchgeführt von Expertenteams mehrerer Fachdisziplinen in spezialisierten Zentren, kann diese Ballondilatation der Pulmonalarterien in mehreren Sitzungen (im Schnitt 4,8 an der Zahl) nach heutigem Kenntnisstand zu einer signifikanten Verbesserung der hämodynamischen Parameter und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit beitragen<sup>65-67</sup>. Ebenfalls zur Anwendung bei technisch oder funktionell inoperabler CTEPH kommt eine Sequenztherapie bestehend aus Ballonangioplastie mit anschließendem pulmonalspezifischen Therapiebeginn mittels Riociguat<sup>68</sup>.

#### 1.1.7.5 Therapie der pulmonalen Hypertonie mit unklarer oder multifaktorieller Ätiologie (Gruppe 5)

In dieser Gruppe der pulmonalen Hypertonie sammeln sich unterschiedlichste PH-Formen, darunter hämatologische Erkrankungen, Systemerkrankungen und Stoffwechselstörungen (siehe auch die tabellarische Übersicht im Kapitel „1.1.4 Klassifikation“)<sup>6</sup>. Die Behandlung der Patienten in dieser Gruppe orientiert sich streng an der sorgfältig zu erstellenden Diagnose. Eine zielgerichtete pulmonalvasoaktive Therapie steht hierbei nicht an erster Stelle und kann in Einzelfällen sogar schaden. Für PH-Formen aus dieser Gruppe existieren nach wie vor keine randomisiert-kontrollierten Studien.

#### 1.1.8 Verlaufskontrollen

Zur Verlaufsbeurteilung und Kontrolle des Therapieerfolges sind regelmäßige Patientenvorstellungen mit Anamnese, körperlicher Untersuchung, Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie oder 6-Minuten-Gehtest, Echokardiographie, Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Laboruntersuchung (Blutbild, BNP, CRP, Elektrolyte, Nierenwerte, Transaminasen) notwendig. Bei unklaren oder nicht zufriedenstellenden Verläufen ist eine erneute invasive Reevaluation der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung angezeigt.

#### 1.1.9 Pulmonale Zirkulation und Glukosestoffwechselstörungen

Mit Beginn in den 1980er Jahren finden sich über die letzten Jahrzehnte einzelne Publikationen, die sich mit der pulmonalen Zirkulation unter besonderer

Berücksichtigung von Glukosemetabolismusstörungen auseinandersetzen.

Die beiden Arbeitsgruppen um Watts und Roth konnten zunächst veränderte (reduzierte) Prostaglandin- und Leukotrienspiegel in isoliertem Lungengewebe von diabetischen Ratten nachweisen und brachten diese mit Hyperaggregation und gestörter Gefäßreagibilität in der pulmonalen Strombahn in einen möglichen Zusammenhang<sup>69,70</sup>. Wie weiter oben ausgeführt, sind Prostaglandinderivate auch heute noch Standardtherapeutika in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie.

Ende des vergangenen Jahrhunderts gelang der elektronenmikroskopische Nachweis von diabetesassoziierten Lungenparenchymveränderung (Inflammation, Verdickung der Basallamina, Veränderung des Kapillarendothels) bei Hamstern<sup>71</sup> und Menschen<sup>72</sup>.

Erste Erkenntnisse über die funktionellen Auswirkungen einer Glukoseverstoffwechslungsstörung folgten etwa eine Dekade später. Bereits unter der Arbeitshypothese, dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Drucksteigerung im kleinen Kreislauf sein könnte, wies eine mexikanisch-spanische Arbeitsgruppe auf eine pulmonalarterielle Endotheldysfunktion bei streptozotocin-induziert diabetischen Ratten hin. Bei diesen Tieren führt eine NADPH-Oxidase-Induktion über einen vermehrten Anfall von Superoxidanionen zu einem Mangel an in den Lungengefäßen bioverfügbarem NO und letztlich eingeschränkter Acetylcholin-vermittelter Vasodilatation<sup>73</sup>. Das Streptozotocin-Diabetes-Modell steht über die Zerstörung der pankreatischen Betazellen pathophysiologisch eher dem selteneren Typ-1-Diabetes (mit Insulinmangel) als dem häufigeren Typ-2-Diabetes (mit Insulinresistenz) nahe.

Ganz allgemein spielen auf dem Weg von der Hyperglykämie zur gestörten Endothelfunktion die erhöhte Produktion von Superoxidanionen und weitere reaktive Sauerstoffspezies (ROS) eine zentrale Rolle<sup>74-76</sup>.

Trotz einzelner Publikationen zur erhöhten Inzidenz von PH bei Diabetikern<sup>77</sup> bzw. COPD-Patienten mit Diabetes<sup>78</sup> ist eine überzufällige Häufung bisher weder klinisch offenkundig noch wissenschaftliches Allgemeingut (vgl. auch die aktuelle PH-Klassifikation). Als potenzielle Erklärungen für die Divergenz der Diabetesauswirkungen auf System- bzw. Lungenkreislauf werden unter den PH-Experten derzeit die Eigenschaften des Lungenkreislaufes als Kapazitätsgefäße mit Niederdrucksystem (reduzierter shear stress) und geringerer Sauerstoffspannung (verminderte ROS-

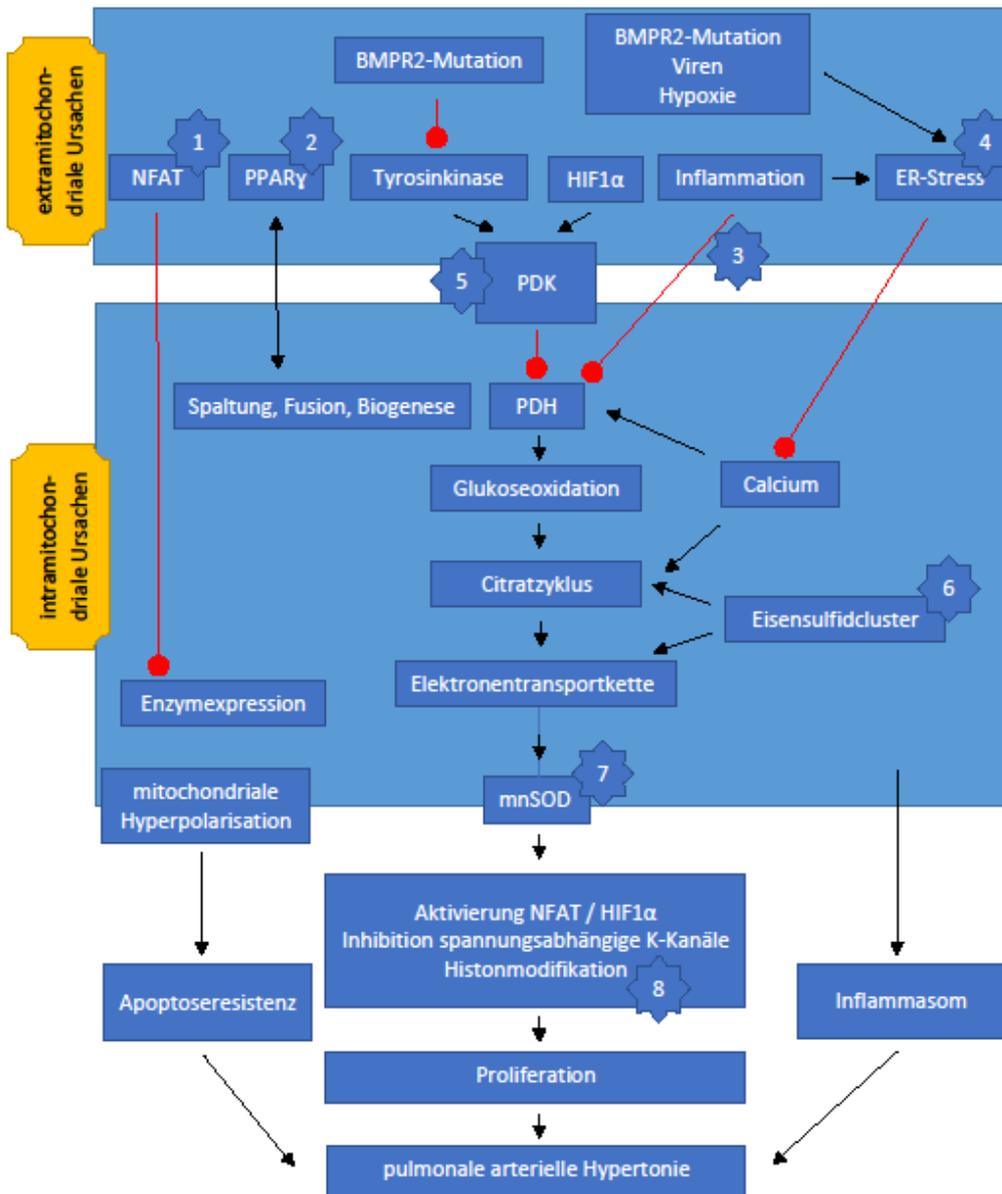
Produktion) diskutiert.

In jüngerer Zeit wurde die Rolle der Insulinresistenz zunehmend ins pathophysiologische Bild integriert. So konnte im Tiermodell zunächst gezeigt werden, dass Insulinresistenz über Hemmung des Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Signalweges zu einer verminderten NO-Freisetzung führt<sup>79</sup>. In einer der bedeutsamsten Arbeiten der letzten Jahre in diesem Feld gelang Hansmann und Kollegen der Nachweis eines gehäuften Auftretens von pulmonalerarterieller Hypertonie bei insulinresistenten Mäusen (apoE-Defizienz in Verbindung mit fettreicher Ernährung). Erste Hinweise auf mögliche therapeutische Ansatzpunkte liefert dieselbe Arbeit, in der nach Etablierung einer pulmonalen Hypertonie die Wiederherstellung der normalen rechtsventrikulären Größen- und Druckverhältnisse via PPAR $\gamma$ -Aktivierung erreicht werden konnte<sup>80</sup>. PPAR $\gamma$  ist als Subtyp der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptorklasse maßgeblich an der Qualität der Glukoseverstoffwechslung und am Grad der Insulinsensitivität beteiligt<sup>81</sup>. PPAR $\gamma$ -Agonisten sind gegenwärtig in jeder Zusammenstellung über potentielle zukünftige PAH-Therapeutika zu finden<sup>82-84</sup>.

#### 1.1.10 PAH aus der Perspektive des Stoffwechsels betrachtet

In einer im Sommer 2014 erschienenen Übersichtsarbeit wird die Pathogenese der PAH explizit in einen stoffwechselformierten Kontext eingebettet und dem Mitochondrium hierbei eine zentrale Rolle zugewiesen<sup>84</sup>.

ABBILDUNG 3. Das metabolische Theorem der pulmonalarteriellen Hypertonie stellt das Mitochondrium ins Zentrum und liefert zahlreiche therapeutische Zielstrukturen.



Vereinfachend und modifiziert dargestellt nach Paulin und Michelakis, siehe obige Quelle. Abkürzungen: BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor II; ER = Endoplasmatisches Retikulum; HIF = Hypoxie-induzierbarer Faktor; MnSOD = Mangan-Superoxid-Dismutase; NFAT = nuclear factor of activated T cells; PDH = Pyruvatdehydrogenase; PDK = Pyruvatdehydrogenasekinase; PPAR $\gamma$  = peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ; 1 = Cyclosporin / Tacrolimus; 2 = Rosiglitazon; 3 = Etanercept; 4 = 4-Phenylbutarat; 5 = Dichoroazetat / Tyrosinkinaseinhibitoren; 6 = Eisensubstitution; 7 = MnTBAP = Mimetikum der mitochondrialen Mangan-Superoxid-Dismutase; 8 = HDAC-Inhibitoren = Histon-Deacetylase-Inhibitoren.

## 1.2 Fragestellung

Insulinresistenz und Glukosestoffwechselstörungen kommen gehäuft bei pulmonalarterieller Hypertonie vor<sup>80,85,86</sup>. Tatsächlich konnte bereits gezeigt werden, dass die Gegenwart verschiedener Surrogatparameter für das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung mit einem verschlechterten Überleben von PAH-Patienten einhergeht<sup>85</sup>.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob ein einfach und oft routinemäßig bestimmter Laborwert, wie das HbA<sub>1c</sub>, in einer Kohorte von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie höher ist, als in einer non-PAH-Population (wie die bisher vorgestellte Literatur vermuten lässt) und, sofern dies zutrifft, ob die Höhe des bei der Erstdiagnosestellung bestimmten HbA<sub>1c</sub>-Wertes mit der Überlebenszeit der Patienten korreliert.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende, retrospektive Untersuchung wurde mit Daten durchgeführt, die in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie und den stationären Versorgungseinrichtungen der Medizinischen Klinik II (ärztlicher Direktor: Professor Dr. Werner Seeger) erhoben wurden. Bei der vorgenannten Einrichtung handelt es sich um ein Referenzzentrum zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Alle verwendeten Daten entstammen der klinischen Versorgungsroutine. Eingeschlossen wurden alle Patienten im Untersuchungszeitraum mit der Erstdiagnosestellung einer pulmonalarteriellen Hypertonie (Gruppe 1), fußend auf den zu den jeweiligen Zeitpunkten gültigen Empfehlungen<sup>8,87,88</sup>. Ausgeschlossen wurden Patienten mit laufender Kortikosteroidbehandlung, bereits extra muros etablierter pulmonalvasoaktiver Therapie (z.B. auf der Basis eines transthorakalen Echokardiographiebefundes), Diabetes mellitus, fehlender HbA<sub>1c</sub>-Messung und fehlenden Follow-up-Daten. Die Patienten haben hierzu eine schriftliche Einwilligung zur Benutzung ihrer Daten und die lokale Ethikkommission ein positives Votum zur Studiendurchführung erteilt (Nummer 113/11).

Das Workup der sich vorstellenden Patienten bis zur Diagnosestellung umfasste in jedem Fall Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionstestungen (inklusive Bodyplethysmographie und Bestimmung der CO-Diffusion), Echokardiographie und schließlich eine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Zur Diagnosestellung erforderlich waren ein mittlerer Pulmonalarteriendruck von über 25 mmHg, ein pulmonalkapillärer Verschlussdruck von weniger als 15 mmHg und ein pulmonalvaskulärer Widerstand von mehr als 240 dyn\*s\*cm<sup>5</sup>.

In Abhängigkeit von Anamnese, Klinik und weiteren Untersuchungsbefunden erfolgte darüber hinaus ein erweitertes Screening nach möglichen zugrundeliegenden Erkrankungen (u.a. HIV-Infektion, Kollagenosen, schlafbezogene Atemstörungen). Das Vorliegen einer CTEPH wurde unter Berücksichtigung von Lungenszintigraphie, kontrastmittelgestützter thorakaler Computertomographie und Pulmonalarterienangiographie (wo klinisch indiziert) ausgeschlossen. Patienten mit PH infolge Lungenerkrankung u/o Hypoxie (Lungenfunktion und Computertomographie als

Indexuntersuchung) sowie mit Rechts-Links-Shunts (transthorakaler Echokardiographie und transkranieller Dopplersonographie, jeweils kontrastverstärkt) wurden ebenfalls ausgeschlossen<sup>89</sup>. Ergänzend zu den Routinelaboruntersuchungen wurden die Serumspiegel folgender Parameter bestimmt: brain natriuretic peptide (BNP), Blutglukose und HbA<sub>1c</sub> (Dimension Vista® HbA<sub>1c</sub> Kit, Siemens Healthcare, Erlangen, Nürnberg).

Nach erfolgter PAH-Diagnose wurde eine Basistherapie (ggf. inklusive oraler Antikoagulation) in Kombination mit einer pulmonalvasoaktiven Medikation eingeleitet. Im Falle einer positiven Vasoreagibilitätstestung wurde die Behandlung mit einem Kalziumkanalblocker begonnen. Vor der Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erfolgten mit Gehstest, Spiroergometrie und Festlegung der WHO-Klasse noch ergänzende Untersuchungen, die genauso wie das subjektive Patientenempfinden einen Ausgangswert zur späteren Verlaufsbeurteilung darstellten.

Die verwendeten Follow-up-Daten entstammen der abteilungseigenen PH-Datenbank sowie den medizinischen Dokumentationssystemen der Universitätsklinik Gießen, persönlichen Gesprächen mit dem Patienten oder Kontaktaufnahmen mit den betreuenden Hausärzten. Die Verlaufsbeurteilung erfolgte durch Messung des Zeitraumes bis zur klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening = TTCW), definiert als Zeitspanne von Beginn der Initialtherapie bis zum Beginn einer pulmonalvasoaktiven Kombinationstherapie.

## 2.2 Statistik

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte mit Microsoft Excel 2010. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS in der Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Die Grafiken wurden mit beiden genannten Programmen erstellt.

Bei Normalverteilung der Ergebnisse wurden die Parameter als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, bei nicht normalverteilten Grundgesamtheiten als Median  $\pm$  Interquartilsabstand angegeben. Zur Detektion signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde der doppelte Student's t-test angewendet. Zur Berechnung von Korrelationen wurde (im Falle normalverteilter Daten) der Pearson-Korrelationskoeffizient herangezogen. Eine Varianzanalyse (ANOVA) wurde durchgeführt, um relevante Einflussgrößen (Kovariaten) auf das Überleben zu detektieren. Kaplan-Meier-Analysen inklusive Logrank-Tests und multivariate Cox-

Regressionsanalysen (die für demographische und klinische Kovariaten korrigierten) ermöglichten das Aufzeigen eines Überlebensunterschiedes je nach HbA<sub>1c</sub>-Spiegel bei Erstvorstellung. Auf der Basis uni- und multivariater Cox-Regressionsanalysen wurden Hazard Ratios bestimmt und eine multivariate Überlebensanalyse (ebenfalls unter Verwendung der Cox-Regression) zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren des Langzeitüberlebens herangezogen. Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant erachtet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika der PAH-Patienten

Eine pulmonalarterielle Hypertonie wurde an unserem Zentrum zwischen Juni 1996 und Juli 2007 bei 529 Patienten erstdiagnostiziert. Von der Datenerhebung ausgeschlossen wurden Patienten unter laufender Kortikosteroidbehandlung (n = 42) oder etablierter pulmonalvasoaktiver Therapie (n = 27), mit Diabetes mellitus entsprechend der neuen Leitlinien<sup>90</sup> (n = 53), mit fehlender HbA<sub>1c</sub>-Messung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n = 194) und fehlenden Follow-up-Werten (n = 98). Daten zum Überleben wurden bis Mai 2010 gesammelt.

Insgesamt wurden 115 therapienaive PAH-Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen, darunter 79 Frauen und 36 Männer mit einem mittleren Alter von 49,2 Jahren und einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $5,73 \pm 0,75$  % zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

#### 3.2 Baseline-Daten der PAH-Patienten (Gesamtgruppe zweigeteilt)

Für die weitere Analyse wurden die Patienten zunächst anhand ihres initialen HbA<sub>1c</sub>-Wertes in zwei Gruppen separiert resp. dichotomisiert. Gewählt wurde hierzu ein Cut-off von  $\geq 5.7$  % gemäß der derzeit gültigen amerikanischen Diabetesleitlinie (Patienten mit Werten zwischen 5.7 und 6.4 % stellen die Hochrisikogruppe für die spätere Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus dar)<sup>90</sup>. Die demographischen, hämodynamischen, klinischen und laborchemischen Charakteristika der Patientenkohorte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Daten der 414 ausgeschlossenen Patienten waren ähnlich und werden ebenfalls gezeigt.

TABELLE 1. Patientencharakteristika und Hämodynamik (dichotomisiert für den HbA<sub>1c</sub>-Wert)

HbA <sub>1c</sub> (%)	gesamt	< 5.7	≥ 5.7 %	p	ausgeschlossen	p
Patienten (n)	115	50	65		414	
männlich / weiblich	36 / 79	17 / 33	19 / 46		132 / 282	
Alter (Jahre)	49.2 ± 15.9	46.6 ± 15.5	51.1 ± 16.0	0.13	51.3 ± 16.0	0.27
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 5.2	25.1 ± 5.0	25.9 ± 5.3	0.46	25.9 ± 4.3	0.63
BNP (pg/ml)	342 ± 461	101 ± 87	467 ± 527	0.02	275 ± 342	0.24
Blutzucker (nicht-nüchtern, mg/dl)	103 ± 26	101 ± 28	105 ± 23	0.48	109 ± 37	0.43
Kreatinin	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.46	1.2 ± 0.4	0.56
Hämoglobin (g/dl)	15.5 ± 2.0	15.4 ± 1.8	15.6 ± 2.1	0.66	14.7 ± 2.2	0.17
NYHA-Klasse	3.0 ± 0.7	2.8 ± 0.8	3.1 ± 0.6	0.06	3.0 ± 0.6	0.78
mPAP (mmHg)	53 ± 18	50 ± 16	55 ± 19	0.25	50 ± 16	0.14
PVR (dyn/s/cm <sup>5</sup> )	1014 ± 657	843 ± 672	1101 ± 639	0.12	967 ± 572	0.32
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.3 ± 0.8	2.5 ± 0.7	2.2 ± 0.9	0.17	2.3 ± 0.8	0.58
<b>Systemblutdruck (mmHg)</b>						
systolisch	127 ± 23	139 ± 25	120 ± 18	0.01	131 ± 23	0.34
diastolisch	77 ± 15	80 ± 17	75 ± 13	0.11	75 ± 14	0.17
<b>6-Minuten-Gehtest (m)</b>	337 ± 123	346 ± 124	330 ± 123	0.61	325 ± 126	0.55

Zum Vergleich sind die Charakteristika der ausgeschlossenen Patienten ebenfalls dargestellt. Die Daten sind, sofern nicht anderslautend angegeben, als Mittelwert ± Standardabweichung oder n = Anzahl dargestellt. Abkürzungen: BMI = body mass index; BNP = brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; mPAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck; PVR = pulmonary vascular resistance; CI = cardiac index.

Klinische und hämodynamische Parameter, ebenso wie die zurückgelegte Strecke im Gehtest, unterschieden sich nicht. Allein beim systolischen Blutdruck im großen

Kreislauf und beim BNP-Spiegel zum Zeitpunkt der Erstbegutachtung bestanden signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch stratifiziert nach dem Geschlecht ergaben sich in der Gesamtkohorte keine auffälligen Häufungen in der Gruppe der männlichen oder weiblichen Patienten (letztenannte Daten nicht in Tabellenform gezeigt).

### 3.3 Baseline-Daten der PAH-Patienten (Gesamtgruppe viergeteilt)

Dosisabhängige Auswirkungen auf das Überleben konnten mittels Stratifizierung der gesamten Patientenkohorte in Quartilen und durch Nutzung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes als kontinuierliche Variable gezeigt werden. Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Ausgangsdaten.

TABELLE 2. Patientencharakteristika, Hämodynamik und Ätiologie (gruppiert in HbA<sub>1c</sub>-Quartilen)

HbA <sub>1c</sub> (%)	≤ 5.3	5.31-5.79	5.8-6.19	≥ 6.2	p
Patienten (n)	29	29	31	25	
männlich / weiblich	8 / 21	13 / 16	9 / 22	6 / 19	
Alter (Jahre)	46.9 ± 15.6	48.2 ± 15.4	50.2 ± 16.1	51.6 ± 16.8	0.70
BNP (pg/ml)	78 ± 53	280 ± 519	430 ± 562	533 ± 348	0.26
NYHA-Klasse	2.7 ± 0.9	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	3.2 ± 0.7	0.14
mPAP (mmHg)	47 ± 14	52 ± 20	53 ± 19	59 ± 18	0.30
PVR (dyn/s/cm <sup>5</sup> )	671 ± 436	1030 ± 770	1062 ± 712	1224 ± 566	0.11
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.7 ± 0.7	2.2 ± 0.5	2.3 ± 1.1	2.1 ± 0.6	0.17
Systemblutdruck (mmHg)					
systolisch	137 ± 18	128 ± 34	125 ± 20	119 ± 15	0.12
diastolisch	82 ± 15	73 ± 20	78 ± 13	73 ± 11	0.22
6-Minuten-Gehtest (m)	341 ± 123	369 ± 126	351 ± 93	279 ± 146	0.23
Ätiologie der Erkrankung (n)					
idiopathisch	11	20	21	14	
Kollagenose	4	5	4	3	
angeborene Herzerkrankung	8	2	4	5	
pulmonal veno-okklusiv	2	1	2	3	
portopulmonal	4	1	0	0	

Ebenfalls aufgeführt sind Angaben zur Erkrankungsätiologie. Die Daten sind, sofern nicht anderslautend angegeben, als Mittelwert ± Standardabweichung oder n = Anzahl. Abkürzungen: BNP = brain natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; mPAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck; PVR = pulmonary vascular resistance; CI = cardiac index.

### 3.4 Gefundene Korrelationen zwischen HbA<sub>1c</sub>-Wert und weiteren untersuchten Variablen

Eine geringe, aber statistisch signifikante positive Korrelation bestand sowohl zwischen dem HbA<sub>1c</sub>- und BNP-Spiegel ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.014$ ) als auch zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Spiegel und der funktionellen NYHA-Klasse ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.001$ ). Keine Korrelation bestand zwischen HbA<sub>1c</sub> und Hämodynamik, Gehstrecke, Body-Mass-Index, Alter, Harnsäure, Kreatinin, Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen Kreatinin und BNP.

### 3.5 Überlebensraten und das Überleben beeinflussende Faktoren

Die Gesamtüberlebensrate aller 115 Patienten betrug nach einem Jahr 94,6%, nach drei Jahren 80,6% und nach fünf Jahren 68,2% (Tabelle 5). Insgesamt ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 40 Todesfälle, 25 davon aufgrund eines Rechtsherzversagens bei PAH-Krankheitsprogress, sieben infolge eines Myokardinfarktes und drei infolge eines Schlaganfalles.

TABELLE 3. Vergleich der Überlebensraten und Todesfälle bei Patienten mit PAH basierend auf dem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert und dichotomisiert bei einem Spiegel von 5,7

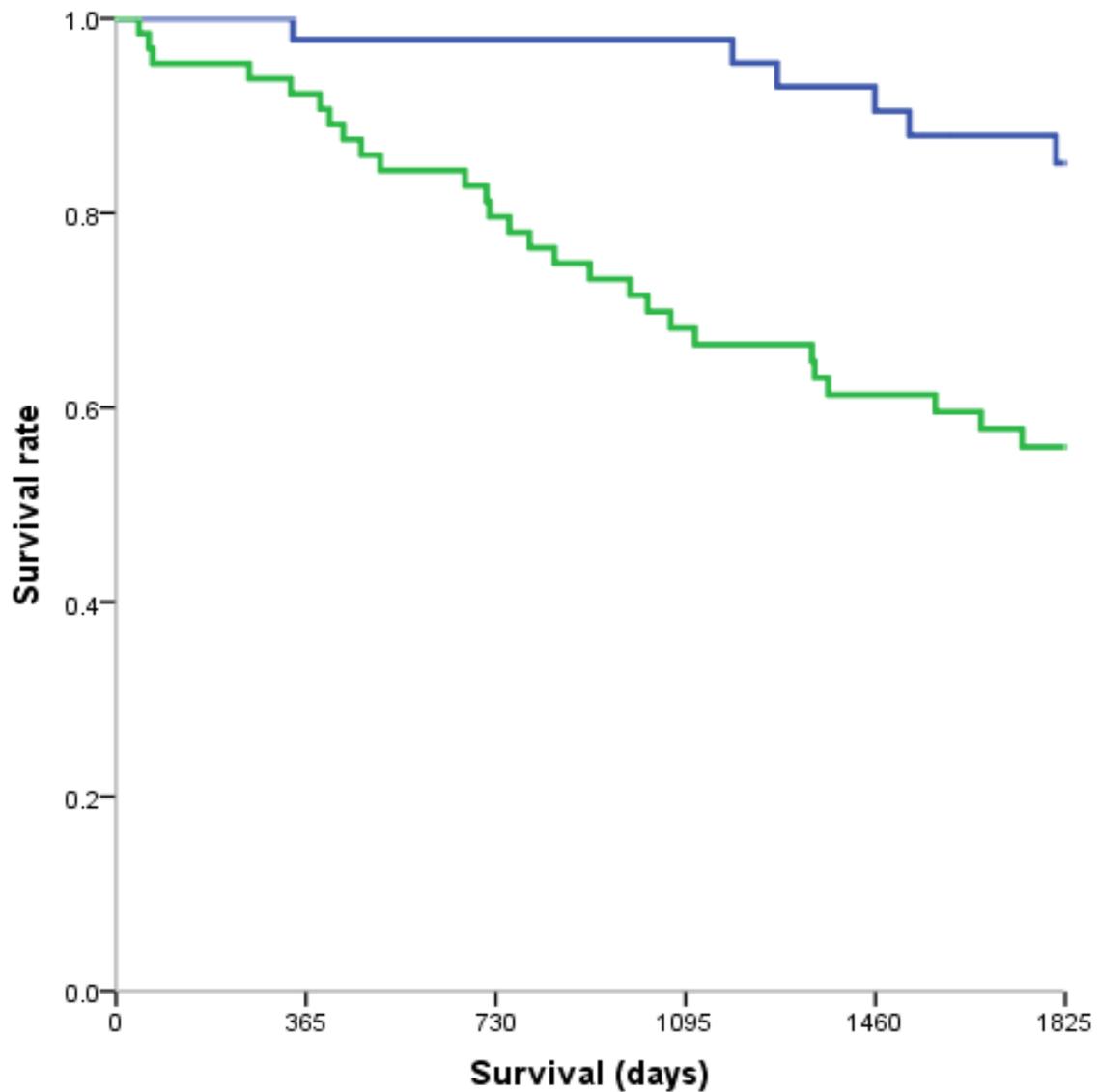
HbA <sub>1c</sub> (%)	total	< 5,7%	≥ 5,7%	log-rank p
<b>Patienten (n)</b>	115	50	65	
<b>Überlebensrate (%)</b>				
1 Jahr	94.6	97.8	92.3	0.20
3 Jahre	80.6	97.8	68.2	< 0.001
5 Jahre	68.2	85.1	55.9	0.002
<b>Todesfälle</b>	40 (34.8%)	8 (16.0%)	32 (49.2%)	
PH-assoziiert	25 (62.5%)	3 (37.5%)	22 (68.8%)	
nicht-PH-assoziiert	15 (37.5%)	5 (62.5%)	10 (31.2%)	

Die Daten sind angegeben als Patientenzahl n mit prozentualer Verteilung (in Klammern), sofern nicht anders angegeben. Abkürzungen: PH = pulmonary hypertension.

Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einem HbA<sub>1c</sub>-Spiegel unter 5,7%

vorstellten, hatten dabei ein signifikant besseres 3- und 5-Jahres-Überleben – verglichen mit denjenigen Patienten, die sich mit höheren Ausgangswerten vorstellten (97,8% vs. 68,2% bzw. 85,1% vs. 55,95 mit log-rank  $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,002$  für das 3- bzw- 5-Jahres-Überleben; Tabelle 3 und Abbildung 4). Dieser statistisch signifikante Unterschied hatte auch nach der Korrektur für PH-assoziierte Todesfälle bestand (log-rank  $p = 0,03$ ).

ABBILDUNG 4. Kaplan-Meier-Graph für die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie



Patienten unter Risiko					
50	45	43	43	36	30
65	59	50	40	35	30

Patienten mit einem initialen HbA<sub>1c</sub>-Spiegel < 5,7% (blaue Kurve) hatten ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben gegenüber der Gruppe mit Werten von 5,7% und darüber (grüne Kurve) (85,1 vs. 55,9%; log-rank p = 0,002; n = 115).

Zur Evaluation einer etwaigen Vorhersagekraft des initialen HbA<sub>1c</sub>-Wertes auf das Überleben haben wir ein Cox-Regressionsmodell aufgestellt. Nach Adjustierung für

plausible Kovariaten (Alter, Geschlecht, 6-Minuten-Gehstrecke, NYHA-Klasse, pulmonalvaskulärer Widerstand) zeigte sich der Glykohämoglobinwert als Prädiktor für das Sterberisiko mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,23 (95%-Konfidenzintervall (CI) 1,06-4,70;  $p = 0,034$ ) pro HbA<sub>1c</sub>-Anstieg um 1%.

Für die dichotomisierte Patientengruppe mit HbA<sub>1c</sub>-Werten von  $\geq 5,7\%$  betrug die adjustierte HR für Versterben (PH-assoziert und nicht-PH-assoziert) 3,91 (95% CI 0,97-12,03;  $p = 0,056$ ; unadjustiertes  $p < 0,05$ ).

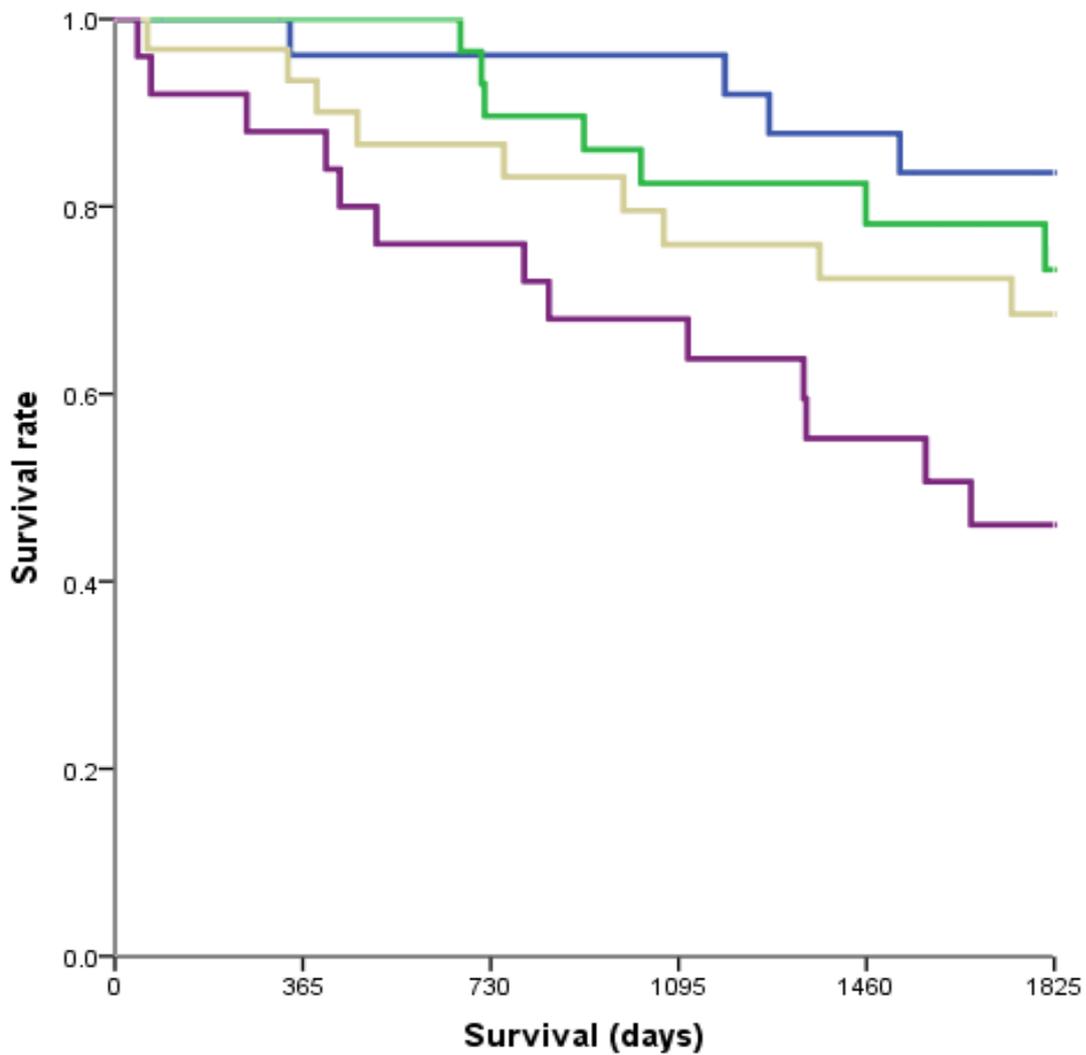
Entlang der Quartilen stieg das Risiko der Gesamtmortalität ebenfalls mit Zugehörigkeit zur jeweils nächstgrößeren Gruppe. Zwischen Quartile 1 und 2 betrug die HR 1,21 (95% CI 0,39-3,78), zwischen Quartile 2 und 3 1,27 (95% CI 0,41-3,93) und zwischen Quartile 3 und 4 lag die HR bei 2,52 (95% CI 0,87-7,3) mit einem Gesamt-p-Wert von 0,04 (Tabelle 4 und Abbildung 5).

TABELLE 4. Vergleich der Überlebensraten und Todesfälle bei Patienten mit PAH basierend auf dem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert und unterteilt in vier Gruppen (Quartilen)

HbA <sub>1c</sub> (%)	$\leq 5.3$	5.31-5.79	5.8-6.19	$\geq 6.2$	log-rank p
<b>Patienten (n)</b>	30	29	31	25	
<b>Überlebensrate (%)</b>					
1 Jahr	96.2	100	93.4	88.0	0.26
3 Jahre	96.2	82.5	75.9	68.0	0.07
5 Jahre	83.6	73.3	68.5	50.6	0.04
<b>Todesfälle</b>	5 (16.6%)	9 (31.0%)	11 (35.4%)	15 (60.0%)	

Die Daten sind angegeben als Patientenzahl n mit prozentualer Verteilung (in Klammern), sofern nicht anders angegeben. Abkürzungen: PH = pulmonary hypertension.

ABBILDUNG 5. Kaplan-Meier-Graph für die kumulative 5-Jahres-Gesamtmortalität der in HbA<sub>1c</sub>-Quartilen unterteilten Patientengruppe



Patienten unter Risiko							
30	25	23	23	21	17		
29	29	26	23	18	15		
31	28				25	21	20
25	22				19	16	12

Quartile 1: HbA<sub>1c</sub> < 5.3% (blaue Kurve). Quartile 2: HbA<sub>1c</sub> 5.31-5.79% (grüne Kurve). Quartile 3: HbA<sub>1c</sub> 5.8-6.19% (erdfarbene Kurve). Quartile 4: HbA<sub>1c</sub> ≥ 6.2 (violette Kurve). 5-Jahresüberlebensraten: Q1 mit 83.6% vs. Q2 mit 73.3% vs. Q3 mit 68.5% vs. Q4 mit 50.6% (overall log-rank p=0.04; n=115).

Dieser statistisch signifikante Unterschied hatte auch nach Korrektur für die PH-assoziierten Todesfälle Bestand (log-rank  $p = 0,044$ ), wenngleich sich unter Verwendung der Kaplan-Meier-Analyse und des Cox-Regressionsmodells kein Unterschied in der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (time to clinical worsening, TTCW) zwischen den HbA<sub>1c</sub>-Quartilen nachweisen ließ (Daten nicht aufgeführt).

### 3.6 Therapiedauer unter Monotherapie

Betrachtet man die Unterschiede in der Zeit unter Monotherapie (als Maß für die klinische Stabilität), ergibt sich -die Gesamtgruppe eingeteilt in Quartilen- ein signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen gemäß ANOVA-Varianzanalyse (Tabelle 5). Im Einzelnen besteht jedoch nur zwischen der Gruppe mit dem kleinsten und jener mit dem größten HbA<sub>1c</sub>-Spiegel ein signifikanter Unterschied in der Zeit unter Monotherapie ( $p = 0.035$ ).

TABELLE 5. Vergleich der Dauer unter Monotherapie bei Patienten mit PAH basierend auf dem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert, unterteilt in vier Gruppen (Quartilen)

HbA <sub>1c</sub> (%)	≤ 5.3	5.31-5.79	5.8-6.19	≥ 6.2	p
Patienten (n)	30	29	31	25	
Zeit unter Monotherapie (m)	45.2 ± 32.8	24.5 ± 23.5	35.4 ± 27.8	23.8 ± 33.6	0.026

Die Daten sind angegeben als Patientenzahl n. Abkürzungen: m = Monate.

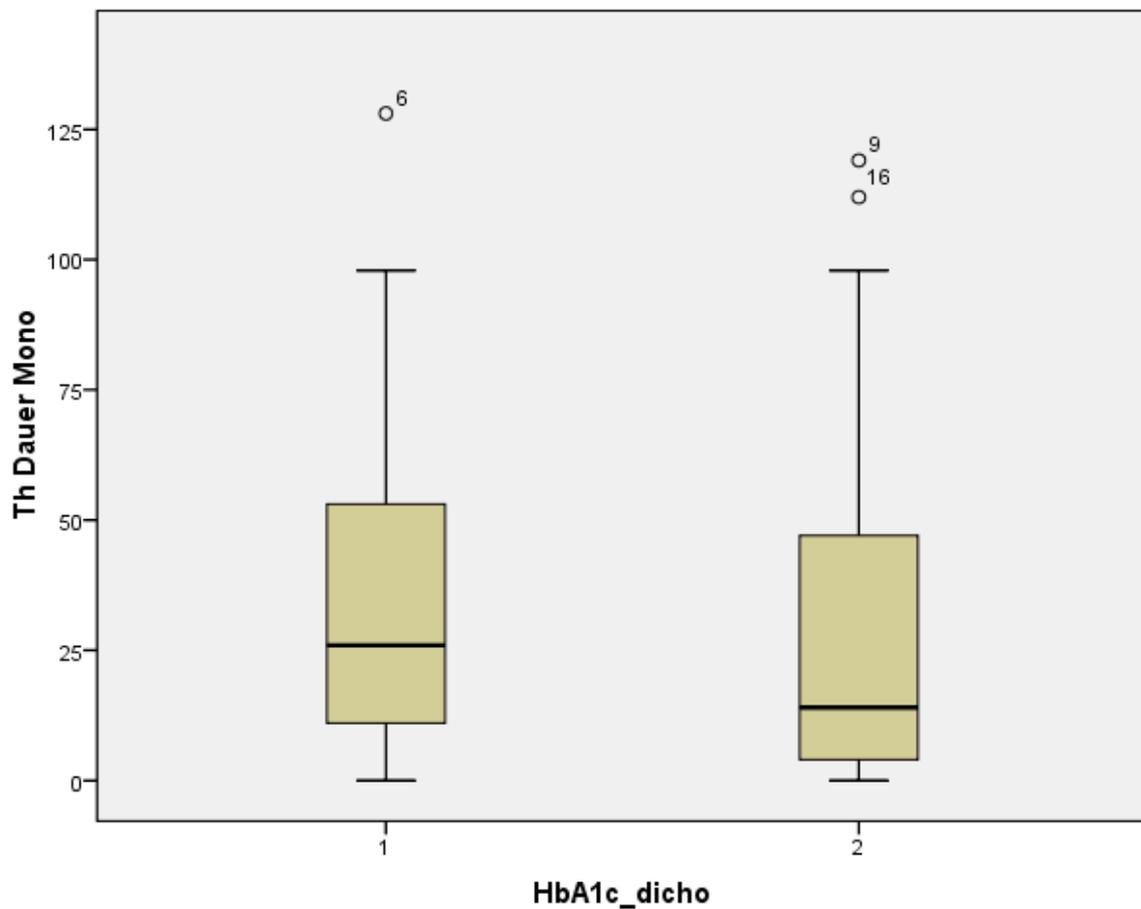
Die bei einem Spiegel von 5,7 dichotomisierte Gesamtkohorte erreicht das Signifikanzniveau nicht (Tabelle 6 und Abbildung 6).

TABELLE 6. Vergleich der Dauer unter Monotherapie bei Patienten mit PAH basierend auf dem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert und dichotomisiert bei einem Spiegel von 5,7

HbA <sub>1c</sub> (%)	total	< 5,7%	≥ 5,7%	p
Patienten (n)	115	50	65	
Zeit unter Monotherapie (m)	29.8 ± 30.2	35.0 ± 30.2	28.8 ± 30.8	0.74

Die Daten sind angegeben als Patientenanzahl n mit prozentualer Verteilung (in Klammern), sofern nicht anders angegeben. Abkürzungen: PH = pulmonary hypertension.

ABBILDUNG 6. Vergleich der Dauer unter Monotherapie bei Patienten mit PAH basierend auf dem initialen HbA<sub>1c</sub>-Wert und dichotomisiert bei einem Spiegel von 5,7



Box-Whisker-Plot 1: HbA<sub>1c</sub> < 5.7%. Box-Whisker-Plot 2: HbA<sub>1c</sub> ≥ 5.7. Die Therapiedauer unter Monotherapie ist in Monaten angegeben.

## 4 Diskussion

Das Verständnis des Energiestoffwechsels bei PAH-Patienten hat sich über die letzten Jahre erheblich erweitert und vertieft. Glukosestoffwechselstörungen kommen gehäuft bei pulmonalerterieller Hypertonie vor und es wurde bereits gezeigt, dass die Gegenwart verschiedener Surrogatparameter für das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung mit einem verschlechterten Überleben von PAH-Patienten einhergeht<sup>85</sup>.

Diese Arbeit untersucht, ob die Höhe des einfach und oft routinemäßig bestimmten Laborwertes HbA<sub>1c</sub> in einer Kohorte von Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie höher liegt, als in einer non-PAH-Population. Weiterhin untersucht diese Arbeit, ob die Höhe des bei der Erstdiagnosestellung bestimmten HbA<sub>1c</sub>-Wertes mit der Überlebenszeit der Patienten korreliert.

Die neuen Erkenntnisse unserer Arbeit sind nachfolgend zusammengefasst:

- Zum Zeitpunkt der PAH-Erstdiagnosestellung liegt der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei circa 5,7 %.
- Die 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten für alle Patienten betragen 95%, 81% und 68%.
- Es bestand jeweils ein moderater, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub> und BNP bzw. Harnstoff.
- Es bestand keine Korrelation zwischen HbA<sub>1c</sub> und der pulmonalen Hämodynamik.
- Für Patienten mit niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten bei PAH-Erstdiagnosestellung zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil.
- Ein Vergleich der äußeren HbA<sub>1c</sub>-Quartilen zeigt für die Patienten mit den höchsten HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten eine signifikant kürzere Stabilität unter pulmonalvasoaktiver Monotherapie.

Schon länger bekannt war, dass die Energiegewinnung über Glykolyse in der Pathogenese der pulmonalarteriellen Hypertonie eine bedeutsame Rolle spielt. Bis zuletzt nicht bekannt war jedoch, wie dieser Glykolyse shift initiiert wird und auf welche Art und Weise er zum pulmonalarteriellen Gefäßremodeling beiträgt. Die Arbeitsgruppe um Kovacs und Kollegen kommt in ihrer Veröffentlichung aus dem Frühjahr 2019 zu dem Schluß, dass PFKFB3 (Phosphofruktokinase-2/Fruktose-2,6-bisphosphatase) hierin ein Schlüsselenzym darstellt, das zum Einen in die Energiebereitstellung über Glykolyse und zum Anderen in das pulmonale Gefäßremodeling via Kollagensynthese und Proliferation pulmonalarterieller Glattmuskelzellen involviert ist<sup>91</sup>. Auch eine weitere, kürzlich erschienene Arbeit hält PFKFB3 für ein vielversprechendes therapeutisches Zielenzym in der Behandlung einer pulmonalen Hypertonie<sup>92</sup>.

Seit etwa 20 Jahren existieren Arbeiten zum Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und chronischer Herzinsuffizienz (CHF)<sup>93,94</sup>. In diesen Abhandlungen konnte gezeigt werden, dass ein gestörter Glukosemetabolismus nicht allein mit verschlechterter Klinik und verschlechtertem Outcome verbunden war, sondern eine gestörte Insulinresistenz auch unmittelbaren Einfluß auf die Pathophysiologie des CHF-Krankheitsprogresses haben könnte. In mehreren kürzlich erschienenen Veröffentlichungen fokussierten die Autoren auf das gehäufte Auftreten von linksventrikulären Dysfunktionen (systolisch und diastolisch) und Myokardhypertrophie im Kontext von Glukosestoffwechselstörungen und deren negativem Einfluß auf die Prognose der betroffenen Patienten. In den Mittelpunkt der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen wurden hier die Wechselwirkungen zwischen Insulinresistenz mit konsekutiv beeinträchtigter Mitochondrienfunktion und die direkte Toxizität erhöhter Blutglukosespiegel gestellt. Eine aktuelle Zusammenfassung über die molekularen Mechanismen im Körperkreislauf (unter anderem Störungen in der Funktion des Enzymes AMP-aktivierte Proteinkinase und des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors) und deren Auswirkungen auf kardiale Myozyten (Remodellierung und Fibrosierung) belegt die inhaltliche Nähe zu der im ersten Teil dieser Arbeit näher erläuterten Pathophysiologie der Lungenstrombahn bei pulmonalarterieller Hypertonie. Die Autoren schlußfolgerten, dass die gestörte Insulinsensitivität bei CHF-Patienten als potentielles therapeutisches Target von Nutzen sein könnte<sup>95-98</sup>.

Erstmalig einen Zusammenhang zwischen gehäuften Auftreten von Glukosestoffwechselstörungen bei pulmonalarterieller Hypertonie als Erkrankung des Lungenkreislaufes konnten die Arbeitsgruppen um Rabinovitch und Zamanian herstellen. In diesen Arbeiten aus den Jahren 2007 und 2009 war Insulinresistenz bei

PAH-Patienten mit einem schlechteren ereignisfreien 6-Monats-Überleben verknüpft und wurde als neuer Risikofaktor für Mortalität diskutiert<sup>85</sup>. Eine weitere, kleinere Untersuchung mit weniger als 50 Patienten konnte dieses Ergebnis zum Kurzzeitüberleben bei PAH nicht reproduzieren, wenngleich auch im Rahmen dieser Untersuchung ein gehäuftes Auftreten von unerkannten Glukosestoffwechselstörungen (unter Verwendung des HbA<sub>1c</sub> als Surrogatparameter) bei PAH-Patienten erhoben wurde<sup>86</sup>. Korrespondierend zur vorgenannten Arbeit der Arbeitsgruppe um Doehner bei CHF-Patienten konnte in einem Tiermodell gezeigt werden, dass die Aktivierung des Subtyps  $\gamma$  des Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptors den pulmonalvaskulären Krankheitsprogress umkehren kann<sup>80</sup>. Einen weiteren Beleg für die Wirksamkeit und klinische Bedeutung dieses Targets lieferten Rashid und Kollegen 2016 und 2018 mit inhalativ verabreichtem Rosiglitazon in einem Tiermodell. Rosiglitazon, ein PPAR- $\gamma$ -Agonist, wurde zuvor nur zur Behandlung eines Diabetes mellitus in oraler Formulierung verwendet<sup>99,100</sup>.

Im Jahre 2016 konnte erstmals auch ein klinisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechselstörungen und der pulmonalen Hämodynamik von CTEPH-Patienten gezeigt werden, wenngleich sich das in dieser Arbeit verwendete HbA<sub>1c</sub>-Level, in einer Kohorte von 45 Patienten, nicht als Voraussagewert für die hämodynamische Situation ein Jahr nach pulmonaler Endarteriektomie eignete<sup>101</sup>.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die HbA<sub>1c</sub>-Spiegel bei therapienaiven PAH-Patienten ohne vorbekannte Diagnose eines Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Erstvorstellung resp. Erstdiagnosestellung in unserer Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie. In der gesamten Studienpopulation lag der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Spiegel bei  $5,73 \pm 0,75\%$  bei einem mittleren Lebensalter von  $49,2 \pm 15,9$  Jahren und damit höher als der gemäß großer epidemiologischer Studien zur erwartende Wert in dieser Altersklasse (zwischen 4,9% und 5,5% bei einem Lebensalter zwischen 40 und 70 Jahren)<sup>102</sup>. Ausgeschlossen wurden Patienten in Behandlungssituationen, die eine diabetogen Stoffwechsellaage begünstigen und mit manifestem Diabetes mellitus nach den zum damaligen Zeitpunkt gültigen Leitlinien<sup>90</sup>. In der Tat wiesen sämtliche Patienten der Studienpopulation initiale HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 6,5% und Nüchtern-Blutglukosespiegel unter 200 mg/dl auf.

Zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und anthropometrischen Parametern, dem Geschlecht, der Hämodynamik oder funktionellen Parametern konnte in unserer PAH-Patientengruppe kein Zusammenhang beobachtet werden. Diese Erkenntnisse sind

deckungsgleich zu einer Veröffentlichung der Arbeitsgruppe von Pugh<sup>86</sup>.

Ein wichtiger Zusammenhang innerhalb unserer Arbeit fand sich jedoch insofern, als dass PAH-Patienten, die sich mit einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 5,7% oder geringer vorstellten, eine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des 1-, 3- und 5-Jahresüberlebens gegenüber denjenigen hatten, die sich mit höheren Ausgangswerten zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung der PAH vorstellten (Abbildung 1). Dieser Unterschied blieb auch nach der Korrektur auf PH-assoziierte Todesfälle bestehen.

Ferner stand das Langzeitüberleben mit den HbA<sub>1c</sub>-Werten in einer dosisabhängigen Beziehung. Nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, Gehstrecke, NYHA-Klasse und pulmonalvaskulären Widerstand errechneten wir pro Anstieg des HbA<sub>1c</sub> um 1% einen 2,2-fachen Hazard-Ratio-Anstieg für die Gesamtmortalität bei PAH-Patienten. Diese Daten identifizieren den HbA<sub>1c</sub> als Indikator für einen gestörten Glukosestoffwechsel und verknüpfen HbA<sub>1c</sub>-Spiegel mit der Langzeitprognose von PAH-Patienten.

Auf der Basis unserer Daten schlagen wir deshalb vor, dass die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration als möglicher neuer Biomarker für die Langzeitprognose von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie fungieren könnte.

Welches aber könnten die Gründe sein für einen gestörten Zuckerstoffwechsel bei PAH? Ein möglicher Erklärungsansatz bedient sich des Aspektes der reduzierten körperlichen Aktivität infolge Leistungslimitierung mit konsekutiven Veränderungen im Stoffwechsel. Ebenfalls diskutiert werden gestörte Interaktionen zwischen Pankreas und Leber infolge vermehrter venöser Stauung und gestörte PPAR $\gamma$ -Aktivität infolge eines gestörten Signalweges des Bone-Morphogenetic-Protein (BMP)<sup>80,85</sup>. Und letztlich könnte der kompromittierte Gasaustausch bei pulmonalarterieller Hypertonie mit Hypoxämie ebenfalls mit einer Beeinträchtigung des Zuckerstoffwechsels einhergehen, wie die Arbeitsgruppe um Suratwala 2011 anhand von Kindern zeigen konnte, die an zystischer Fibrose erkrankt waren.<sup>103</sup> In unseren Daten fanden sich allerdings, wie weiter oben schon genannt, keine Korrelationen zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und Parametern des pulmonalen Gasaustausches (Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>).

Experimentelle Studien mit PAH-Tiermodellen geben Hinweise darauf, dass die Insulinresistenz als Bestandteil grundlegender lungengefäßstruktureller Veränderungen bei PAH anzusehen ist<sup>80,82,104,105</sup>. Die erste dieser Arbeiten konnte ein funktionelles

PPAR $\gamma$ -Response-Element (PPRE) in der für das Apolipoprotein E (apoE) kodierenden Genregion nachweisen und war für das Verständnis des anti-atherogenen Effekts von Thiazolidindionen (Glitazone, Insulinsensitizer) wichtig<sup>104</sup>. Der Arbeitsgruppe um Hansmann gelang es 2007 und 2008 im Mausmodell, den auf glatte Muskelzellen der Pulmonalarterienstrombahn antiproliferativen Effekt des Subtyps 2 des BMP (BMP2) über seinen Rezeptor (BMPR2), PPAR $\gamma$  und apoE nachzuweisen, um damit erstmals die Verwendung von PPAR $\gamma$ -Agonisten zur Behandlung von PAH-Patienten mit und ohne BMPR2-Mutation in die wissenschaftliche Diskussion einzuführen<sup>80,82,105</sup>.

In einer sehr kürzlich erschienen Arbeit zu den Auswirkungen von Übergewicht unter Hochfettdiät (HFD) auf das Remodeling kleiner Pulmonalarterien bei Wildtyp- und VSMC-spezifischen PPAR $\gamma$ -Mäusen konnten die Autoren zeigen, dass HFD bei beiden Mausarten zu einem Anstieg des rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSD) führt. Die Höhe des Druckanstieges in den Pulmonalarterien korrelierte hierbei signifikant und dosisabhängig mit dem Grad an vorherrschender Insulinresistenz. In der Gruppe der PPAR $\gamma$ -defizienten Mäuse konnte darüberhinaus auch eine pulmonalvaskuläre Muskelmassenzunahme festgestellt werden. Die Dauer dieser Studie betrug 24 Wochen<sup>106</sup>.

Unsere retrospektiv angelegte Studie beleuchtet demgegenüber die längerfristigen Konsequenzen eines gestörten Glukosestoffwechsels bei PAH-Patienten mit Einfluß auf das Überleben und unterstreicht damit die Notwendigkeit einer prospektiven Langzeiterhebung zur Beurteilung der klinischen Verwertbarkeit initialer HbA<sub>1c</sub>-Spiegel für die Beurteilung der Langzeitprognose bei PAH.

Ferner bestand in unserer Studienpopulation eine moderate Korrelation zwischen HbA<sub>1c</sub>- und BNP-Spiegeln. Vorhergehende Untersuchungen bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Insulinresistenz und erhöhten Neurohormonspiegeln, konnten allerdings keinen kausalen Einfluß der Höhe des BNP-Levels auf die Höhe der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration belegen<sup>107,108</sup>.

In unserer Arbeit war das mittel- und langfristige Überleben bei PAH-Patienten besser als in den großen französischen und US-amerikanischen Registern. Wir betrachten diese Diskrepanz als Resultat unserer Einschluß- beziehungsweise Ausschlußkriterien, bei denen wir bewusst alle Patienten mit signifikanten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder laufender systemischer Steroidtherapie ausgeschlossen haben. Ferner ist

die Gruppe der PAH-Patienten infolge einer Bindegewebserkrankung -eine Gruppe mit schlechter Langzeitüberlebensprognose- in unserer Arbeit relativ klein.

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Zunächst ist sie das Ergebnis einer retrospektiven Datenerhebung. Zweitens können wir einen möglichen Selektionsbias nicht ausschließen, da bei zahlreichen Patienten keine HbA<sub>1c</sub>-Spiegel zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in unserer Spezialambulanz vorlagen. Als dritte Limitation muss genannt werden, dass keine routinemäßigen seriellen HbA<sub>1c</sub>-Messungen unter laufender pulmonalvasoaktiver Therapie oder anderen Interventionen (wie zum Beispiel Atem- und Bewegungstherapie) durchgeführt wurden. Prospektive Spiegelbestimmungen in größeren Untersuchungsgruppen (unter Berücksichtigung des Behandlungsansatzes) sind für eine weitere Evaluation des HbA<sub>1c</sub> als Prognoseindikator unerlässlich.

Zusammenfassend haben therapienaive PAH-Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus höhere HbA<sub>1c</sub>-Spiegel als ihre nicht-PAH-erkrankte Vergleichsgruppe. HbA<sub>1c</sub>-Werte von 5,7% und darüber sind mit einem verschlechterten Langzeitüberleben assoziiert. Aus allen oben genannten Aspekten schlußfolgernd stellt der bei Erstvorstellung gemessene HbA<sub>1c</sub>-Wert bei therapienaiven PAH-Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus einen unabhängigen Prädiktor des Langzeitverlaufes mit einer Hazard Ratio von 2,2 pro 1% Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Wertes dar.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–94.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42-50.
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11:686–705.
4. Bass O, Gurtner HP. Verlauf der primär vaskulären pulmonalen Hypertonie nach Einnahme von Aminorex fumarat (Menocil). Vorläufige Mitteilung [Evolution of primary vascular pulmonary hypertension following ingestion of aminorex fumarate (Menocil). Preliminary communication]. *Schweiz Med Wochenschr* 1973;103:1794.
5. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
7. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Hoeper MM. Cologne consensus conference on pulmonary hypertension - Update 2018. *Int J Cardiol* 2018.

8. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
9. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:157–65.
10. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
11. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D1-3.
12. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-72.
13. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–11.
14. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–57.
15. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:689–702.
16. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, et al. Phosphodiesterase 1 upregulation in pulmonary arterial hypertension: target for reverse-remodeling therapy. *Circulation* 2007;115:2331–9.
17. Jing Z-C, Yu Z-X, Shen J-Y, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–9.

- 18.** Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
- 19.** Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
- 20.** Galiè N, Müller K, Scalise A-V, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314–22.
- 21.** Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–5.
- 22.** Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1991;69:209–15.
- 23.** Yang Z, Krasnici N, Lüscher TF. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. *Circulation* 1999;100:5–8.
- 24.** Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–9.
- 25.** Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–18.
- 26.** Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70–5.
- 27.** Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:891–901.

- 28.** Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). *Lancet* 1984;1:1046–7.
- 29.** Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–301.
- 30.** Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–8.
- 31.** Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998;79:175–9.
- 32.** McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:293–9.
- 33.** Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
- 34.** Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820–4.
- 35.** Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1672–81.
- 36.** Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–4.

- 37.** Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–49.
- 38.** McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–22.
- 39.** Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383–90.
- 40.** Tapson VF, Jing Z-C, Xu K-F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;144:952–8.
- 41.** Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–80.
- 42.** Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–33.
- 43.** Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073–86.
- 44.** Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.

- 45.** Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
- 46.** Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients with Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019.
- 47.** POTTS WJ, SMITH S, GIBSON S. Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery; certain types in congenital heart disease. *J Am Med Assoc* 1946;132:627–31.
- 48.** Blanc J, Vouhé P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2004;350:623.
- 49.** Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:129–38.
- 50.** Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53.
- 51.** Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100-8.
- 52.** McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
- 53.** Barnett CF, Marco T de. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;8:447–59.

- 54.** Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult--a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:913–33.
- 55.** Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–8.
- 56.** Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982–92.
- 57.** Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293–300.
- 58.** Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–8.
- 59.** Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–28.
- 60.** Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268–75.
- 61.** Jenkins D, Mayer E, Screatton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–9.

- 62.** Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–10.
- 63.** Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103; discussion 103.
- 64.** Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–3.
- 65.** Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26.
- 66.** Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53.
- 67.** Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018;272S:69–78.
- 68.** Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018783996.
- 69.** Watts IS, Zakrzewski JT, Bakhle YS. Altered prostaglandin synthesis in isolated lungs of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Thromb Res* 1982;28:333–42.
- 70.** Roth DM, Smith JB, Lefer AM. Leukotriene production in isolated tissues of diabetic rats. *Prostaglandins Leukot Med* 1984;16:29–37.

- 71.** Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J* 1997;10:1850–8.
- 72.** Weynand B, Jonckheere A, Frans A, Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999;66:14–9.
- 73.** Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, et al. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;295:L727-32.
- 74.** Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25.
- 75.** Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–90.
- 76.** Rawat DK, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension* 2014;64:1266–74.
- 77.** Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568–71.
- 78.** Makarevich AE, Valevich VE, Pochtavtsev AU. Evaluation of pulmonary hypertension in COPD patients with diabetes. *Adv Med Sci* 2007;52:265–72.
- 79.** Kobayashi T, Matsumoto T, Kamata K. The PI3-K/Akt pathway: roles related to alterations in vasomotor responses in diabetic models. *J Smooth Muscle Res* 2005;41:283–302.

- 80.** Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation* 2007;115:1275–84.
- 81.** Staels B, Fruchart J-C. Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;54:2460–70.
- 82.** Hansmann G, Zamanian RT. PPARgamma activation: a potential treatment for pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2009;1:12ps14.
- 83.** Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2012;122:4306–13.
- 84.** Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2014;115:148–64.
- 85.** Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:318–24.
- 86.** Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hennes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:904–11.
- 87.** Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension, Report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. Geneva, [Albany, N.Y.]: World Health Organization; [Distributed by Q Corp.], 1975. 1 online resource (45. ISBN: 9241560444.
- 88.** Proceedings of the 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Venice, Italy, June 23-25, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1S-90S.
- 89.** Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490–6.

- 90.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- 91.** Kovacs L, Cao Y, Han W, et al. PFKFB3 in Smooth Muscle Promotes Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019.
- 92.** Cao Y, Zhang X, Wang L, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019.
- 93.** Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527–32.
- 94.** McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metab Clin Exp* 2004;53:495–9.
- 95.** Zweck E, Szendrödi J, Kelm M, Roden M. Das diabetische Herz und Herzinsuffizienz – Aktuelles zu Entstehung und Therapie [The Diabetic Heart and Heart Failure - Update on Mechanisms and Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144:175–9.
- 96.** Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–72.
- 97.** Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018;122:624–38.
- 98.** Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1019–26.

- 99.** Rashid J, Alobaida A, Al-Hilal TA, et al. Repurposing rosiglitazone, a PPAR- $\gamma$  agonist and oral antidiabetic, as an inhaled formulation, for the treatment of PAH. *J Control Release* 2018;280:113–23.
- 100.** Rashid J, Nozik-Grayck E, McMurtry IF, Stenmark KR, Ahsan F. Inhaled combination of sildenafil and rosiglitazone improves pulmonary hemodynamics, cardiac function, and arterial remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019;316:L119-L130.
- 101.** Richter MJ, Milger K, Haase S, et al. The Clinical Significance of HbA1c in Operable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *PLoS ONE* 2016;11:e0152580.
- 102.** Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991–6.
- 103.** Suratwala D, Chan JSH, Kelly A, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66:574–8.
- 104.** Galetto R, Albajar M, Polanco JI, Zakin MM, Rodríguez-Rey JC. Identification of a peroxisome-proliferator-activated-receptor response element in the apolipoprotein E gene control region. *Biochem J* 2001;357:521–7.
- 105.** Hansmann G, Jesus Perez VA de, Alastalo T-P, et al. An antiproliferative BMP-2/PPAR $\gamma$ /apoE axis in human and murine SMCs and its role in pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2008;118:1846–57.
- 106.** Caglayan E, Trappiel M, Behringer A, et al. Pulmonary arterial remodelling by deficiency of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  in murine vascular smooth muscle cells occurs independently of obesity-related pulmonary hypertension. *Respir Res* 2019;20:42.

**107.** Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3993–6.

**108.** van der Horst ICC, Boer RA de, Hillege HL, Boomsma F, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes. *Neth Heart J* 2010;18:190–6.

## 6 Abkürzungsverzeichnis (in alphabetischer Reihenfolge)

µg	Mikrogramm (Einheit)
apoE	Apolipoprotein E
BMI	Body mass index
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor II
BNP	Brain natriuretic peptide
CCB	Kalzium-Kanal-Blocker / Kalziumantagonist
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CI	Cardiac index (Herzzeitvolumen pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche)
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CT-PA	kontrastmittelunterstützte Darstellung der Pulmonalarterien via CT
dyn/s/cm <sup>5</sup>	Einheit des pulmonalvaskulären Widerstands (Einheit)
EIF2AK4	Eukaryontischer Initiationsfaktor 2 Alphakinase 4
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERA	Endothelinrezeptorantagonist
ERS	Europäische Gesellschaft für Pneumologie
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie

et al.	Und andere
ET <sub>A</sub>	Endothelinrezeptorsubtyp A
ET <sub>B</sub>	Endothelinrezeptorsubtyp B
FC	Funktionelle Klasse gemäß WHO-Einteilung
HbA <sub>1c</sub>	Glykierte Form des Hämoglobin A
HDAC	Histon-Deacetylase
HIF	Hypoxie-induzierbarer Faktor
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard ratio
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
IPAH	Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie
l/min/m <sup>2</sup>	Einheit des Cardiac index
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Einheit)
MnSOD	Mangan-Superoxid-Dismutase
MnTBAP	Mimetikum der mitochondrialen Mangan-Superoxid-Dismutase
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NADPH	Nicotinamidadeninukleotidphosphat
NFAT	Nuclear factor of activated T cells
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro BNP	N-terminales pro-BNP

NYHA	New York Heart Association
p.i.	per inhalationem
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalarterieller Wedge-Druck
PCH	Pulmonalkapilläre Hämangiomatose
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDE-1	Phosphodiesterase-1
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PDH	Pyruvatdehydrogenase
PDK	Pyruvatdehydrogenasekinase
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PFKFB3	Phosphofruktokinase-2/Fructose-2,6-bisphosphatase
PH	Pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPAR <sub>γ</sub>	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$
PPH	Primäre pulmonale Hypertonie (veraltete Bezeichnung)
ppm	Parts per million (Einheit; englisch)
PPRE	PPAR <sub>γ</sub> -Response-Element
PVOD	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RHK	Rechtsherzkatheter

ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
s.c.	subcutan
sGC	Lösliche Guanylatzyklase
TTWC	Time to clinical worsening
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WHO	World Health Organization
WU	Wood units (Einheit; englisch)

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie	4
2	Empfehlungen zur risiko- und krankheitstypusadjustierten Therapie bei pulmonalarterieller Hypertonie	13
3	Das metabolische Theorem der pulmonalarteriellen Hypertonie	18
4	Kaplan-Meier-Graph für die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie	29
5	Kaplan-Meier-Graph für die kumulative 5-Jahres-Gesamtmortalität der in HbA <sub>1c</sub> -Quartilen unterteilten Patientengruppe	31
6	Box-Whisker-Plot zum Vergleich der Dauer unter Monotherapie	33

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
1	Patientencharakteristika und Hämodynamik (dichotomisiert für den HbA <sub>1c</sub> -Wert)	24
2	Patientencharakteristika, Hämodynamik und Ätiologie (gruppiert in HbA <sub>1c</sub> -Quartilen)	26
3	Vergleich der Überlebensraten und Todesfälle (dichotomisiert)	27
4	Vergleich der Überlebensraten und Todesfälle (unterteilt in Quartilen)	30
5	Vergleich der Dauer unter Monotherapie (unterteilt in Quartilen)	32
6	Vergleich der Dauer unter Monotherapie (dichotomisiert)	33

## 9 Anhang / Zusammenfassung deutsch und englisch

### 9.1 Eigene Publikation zum Promotionsthema

Belly MJ, Tiede H, Morty RE, et al. HbA1c in pulmonary arterial hypertension: a marker of prognostic relevance? *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1109–14.

#### BACKGROUND

Patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) exhibit impaired glucose metabolism and increased insulin resistance. The clinical consequences of these metabolic changes are not known.

#### METHODS

We assessed HbA1c levels in 115 patients newly diagnosed with PAH (79 females and 36 males; mean age 49.2 years; idiopathic  $n = 67$ , collagen vascular disease  $n = 16$ , congenital heart defect  $n = 19$ , pulmonary veno-occlusive disease  $n = 8$ , portopulmonary  $n = 5$ ). No patients had diabetes or were receiving anti-diabetic medication or systemic steroids. After initiation of pulmonary vasoactive treatment, patients remained in long-term follow-up.

#### RESULTS

Initially, patients were in an advanced stage of disease (mean pulmonary arterial pressure  $53 \pm 18$  mmHg, cardiac index  $2.3 \pm 0.8$  liters/min/m<sup>2</sup>) with a 6-minute-walk distance of  $337 \pm 123$  meters, and in NYHA Functional Class  $3.0 \pm 0.7$ . The HbA1c was  $5.73 \pm 0.75\%$ . A moderate but statistically significant positive correlation was observed between HbA1c levels and BNP ( $r(p) = 0.41$ ,  $p = 0.014$ ), but no correlation was found with hemodynamics or 6-minute-walk distance. The 5-year survival rate for the entire group was 68%. Kaplan-Meier analysis and multivariate Cox proportional hazard models correcting for demographic and clinical covariates revealed that patients with HbA1c  $< 5.7\%$  had a significantly better 5-year survival compared with those having higher initial values (85.1% vs. 55.9%; log rank  $p = 0.002$ ). HbA1c was a predictor of all-cause mortality with a hazard ratio of 2.23 (95% CI 1.06 to 4.70;  $p = 0.034$ ) per 1-unit increase of HbA1c.

#### CONCLUSIONS

In patients with pulmonary arterial hypertension, the HbA1c level at time of diagnosis is

an independent predictor of long-term prognosis.

## 9.2 Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

Anlässlich des 4. Symposiums für Pulmonale Hypertonie vom 21.-23. Oktober 2010 der AGPHT und AG 25 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurden Posterpreise vergeben. Das untenstehende Poster mit Inhalten der vorstehenden Inauguraldissertation gewann hierbei den 1. Preis.



### HbA<sub>1c</sub> bei P(A)H – ein Marker mit prognostischer Relevanz?

Michael Belly, Frank Reichenberger, Henning Tiede, Robert Voswinckel, Richard Schulz, \*Horst Olschewski, Werner Seeger, Hossein A Ghofrani

Lungenzentrum Gießen, Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Standort Gießen, Deutschland

\*Abteilung Pneumologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

#### Einführung

Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben einen eingeschränkten Glucosemetabolismus und eine höhere Rate von Insulinresistenz (1). Deren klinische Konsequenzen sind noch nicht bekannt. Bisherige Daten weisen auf eine prognostische Rolle des HbA<sub>1c</sub> bei PAH-Patienten hin.

#### Methoden

Wir bestimmten das HbA<sub>1c</sub> bei 141 Patienten mit neu diagnostizierter pulmonaler Hypertonie (PAH) und nicht operabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH). Der HbA<sub>1c</sub>-Spiegel wurde bei der ersten Vorstellung vor Initiation einer pulmonal vasoaktiven Therapie gemessen. Keiner der Patienten war Diabetiker, stand unter Therapie mit Steroiden oder antidiabetisch wirkenden Medikamenten.

#### Patientencharakteristika (Mittelwert ± SD)

m/f 44 / 97  
 Alter 51 (± 16) Jahre  
 PAH n= 115  
     IPAH n= 65  
     SSc-PAH n= 17  
     postpulmonale PH n= 6  
     PAH bei angeborenem Herzfehler n= 19  
     PVOO n= 8  
 CTEPH (nicht operabel) n= 26

#### Baseline-Daten (Mittelwert ± SD)

mPAP 50 (± 18) mmHg  
 PVR 929 (± 631) dyn·s·cm<sup>-5</sup>  
 CI 2,3 (± 0,8) l/min/m<sup>2</sup>  
 6MWT 332 (± 121) Meter  
 NYHA 3,0 (± 0,7)

Abbildung 1: Vergleich des Langzeitüberlebens (dichotomisiert nach HbA<sub>1c</sub>): 10-Jahresüberlebensrate 80,3% vs. 57%; log-rank: p = 0,006

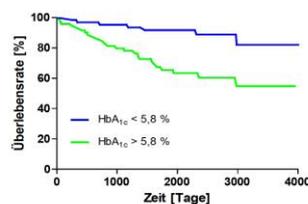
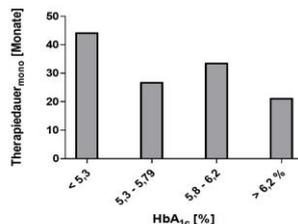


Abbildung 2: Dauer der klinischen Stabilität unter pulmonal vasoaktiver Monotherapie in Abhängigkeit vom HbA<sub>1c</sub> bei Erstvorstellung (Q1 45,2 (±33) vs Q4 23,8 (± 34) Monate; p < 0,05; alle anderen n.s.)



#### Ergebnis

Der HbA<sub>1c</sub>-Spiegel betrug im Mittel 5,75 (0,8) %, im Median 5,8 %. Die Patienten wurden in HbA<sub>1c</sub>-Quartile eingeteilt und am Median dichotomisiert.

gruppiert in Quartile	HbA <sub>1c</sub> ≤ 5,3 (n)	HbA <sub>1c</sub> 5,31-5,79 (n)	HbA <sub>1c</sub> 5,8-6,19 (n)	HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,2 (n)
N (gesamt)	33	30	36	35
5-Jahres-Überlebensrate (%)	94	89	73	55
N (Todesereignis)	4	3	10	14
Mittlere Überlebenszeit [J]	10,3	9,8	10,3	6,8

am Median dichotomisiert	HbA <sub>1c</sub> < 5,8 %	HbA <sub>1c</sub> ≥ 5,8 %
N (gesamt)	68	75
5-Jahres-Überlebensrate (%)	90	67
N (Todesereignis)	8	25
Mittleres Alter bei Erstdiagnose*	49	53

\*p = 0,11

Die 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten für alle Patienten betragen 95 %, 78 % und 68 %.

Es bestand jeweils ein moderater, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen HbA<sub>1c</sub> und BNP (r=0,39), Harnstoff (r=0,34), aber keine Korrelation zur pulmonalen Hämodynamik.

Für Patienten mit niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten (5,8 % und darunter) bei P(A)H-Erstdiagnosestellung zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil. Nach Korrektur für wichtige Kovariaten (Alter, PVR) blieb dieser Unterschied erhalten (p = 0,006).

Ein Vergleich der äußeren Quartile zeigt für die Patienten mit den höchsten HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten eine signifikant kürzere Stabilität unter pulmonal vasoaktiver Monotherapie.

#### Schlussfolgerung

Bei therapiereifen P(A)H-Patienten stellt der bei Erstvorstellung gemessene HbA<sub>1c</sub>-Wert einen unabhängigen Prädiktor des Langzeitverlaufes dar.

(1) Zamanian, R. T., G. Hansmann, et al. (2009). "Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension." Eur Respir J 33(2): 318-324.

## **10 Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Betreuer Professor Doktor Frank Reichenberger für die Überlassung dieses Themas und die fortwährende Unterstützung dieser Arbeit.

Professor Doktor Horst Olschewski danke ich für die empirischen Beobachtungen im klinischen Alltag der Versorgung von PAH-Patienten, die letztlich zur Formulierung der Arbeitshypothese führten.

Ferner gilt mein Dank Professor Doktor Hossein-Ardeschir Ghofrani für die Möglichkeit, in seiner Ambulanz für pulmonale Hypertonie gearbeitet haben zu dürfen und Professor Doktor Werner Seeger für die Lehrjahre als Assistenzarzt in der 2. Medizinischen Klinik des UKGM Standort Gießen.

Privatdozent Doktor Henning Gall danke ich für die enge Zusammenarbeit in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie.

Ein ganz besonderer Dank geht an Barbara Zenke, Christina Traber-Ferdinand und Zeynep Erdogan für alles, was sie über die Jahre für mich getan haben.

Meinen Eltern und Michéle Bunde danke ich für Ihre unschätzbare Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**